

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

**NUEVOS LIGANDOS Y BASES DE LEWIS QUIRALES
RELACIONADOS CON EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO Y
SU
EVALUACIÓN EN CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA Y
ORGANOCATÁLISIS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Fernando Collados Luján

Bajo la dirección de los doctores:

Carlos Álvarez Ibarra, María Luz Quiroga Feijóo

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-2405-9

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**NUEVOS LIGANDOS Y BASES DE LEWIS QUIRALES
RELACIONADOS CON EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO Y SU
EVALUACIÓN EN CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA Y
ORGANOCATÁLISIS**

TESIS DOCTORAL

JUAN FERNANDO COLLADOS LUJÁN

Madrid, 2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**NUEVOS LIGANDOS Y BASES DE LEWIS QUIRALES
RELACIONADOS CON EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO Y SU
EVALUACIÓN EN CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA Y
ORGANOCATÁLISIS**

Directores:

Dr. Carlos Álvarez Ibarra

Dra. María Luz Quiroga Feijóo

Memoria que para optar al grado de
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

presenta

Juan Fernando Collados Luján

Madrid, 2009

D. Carlos Álvarez Ibarra, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y Dña. María Luz Quiroga Feijóo, Profesora Titular de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada **“NUEVOS LIGANDOS Y BASES DE LEWIS QUIRALES RELACIONADOS CON EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO Y SU EVALUACIÓN EN CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA Y ORGANOCATÁLISIS”**, se ha realizado bajo su dirección en el departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Química **D. Juan Fernando Collados Luján**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Y para que conste firman el presente certificado en Madrid a 19 de Mayo de 2009.

Fdo. Dr. Carlos Álvarez Ibarra

Fdo. María Luz Quiroga Feijóo

*Sencilla e imposiblemente,
a mis abuelos.*

Empezaré por el principio. Quiero agradecer a los directores de esta Tesis el apoyo y la confianza que han tenido en mí. A la Dra. María Luz Quiroga Feijóo y al Dr. Carlos Álvarez Ibarra, gracias.

También a los doctores Antonio García Martínez y Santiago de la Moya, y a Enrique Teso y Amelia García, que tan bien me han tratado y acogido y enseñado.

Debo volver a mis directores porque debo agradecerles algo más concreto: gracias por permitirme escribir esto (y el resto de páginas que vienen detrás) y por abrirme las puertas de vuestro trabajo y vuestro laboratorio.

Un laboratorio lleno que se quedaría vacío. Parece que entré empujando... necesitando tanto sitio que Gonzalo primero y Hassan después debieron salir. *¿Qué me enseñaron?*

Mucho, naturalmente: me enseñaron los secretos de la *transmutación*... y a manejar matraces reactivos disolventes, a interesarme por la investigación, y me empujaron también...

...A las aulas donde me esperaban todos mis compañeros de los cursos de doctorado. También Mamen y Rosa que me empujaron (sí, una vez más, y no la última) a sus propios laboratorios. Echando la vista atrás me atrevo a decir que los empujones han marcado ésta tesis y creo que sin empujones no habría sido posible. El primero de todos, un probable *big bang*: el que me dió Virginia: “*haz el doctorado, va a ser bueno para ti*”; sé con seguridad que sin Virginia, que me apoyo incondicionalmente, nunca habría llegado hasta aquí. Gracias.

Y mientras tanto, mi laboratorio vacío se fue llenando (metafóricamente) de gente; Mamen, con quien pasé muchos de los mejores momentos del doctorado; Rosa, que sin perder la serenidad sería nuestra primera doctora; Dani, vigilante de pasillos, *solucionador* de problemas, al que hubiera querido en mi *lab*... aunque nunca se curo de la enfermedad del optimismo; María, siempre riendo y contando chistes buenos-y-malos; Marta, fuerte e incansable, preparada para echar una mano; Lucas, de quien aprendí, sobre una muralla romana, cosas mucho más importantes que la química; Charlie, que nos contagió a todos su alegría; Jonathan, que llegó con *el gallo* y se fue con *la roja*, dejando la huella del amigo; Mamen la pequeña, de gran sinceridad (debo aclarar esto; hubo quejas *sharam* devastación, me refiero a que dice siempre lo que piensa, poderosa virtud); Bea, o las discusiones literarias, que me abrió las puertas de *Ishiguria*; Salvatore, teorizador sonriente, que se cuela en este grupo como buen ni-italiano-ni-español; Irene, de desbordante simpatía; Isato, que es, antes de empezar su

tesis, todo lo sabio que soy yo al terminar la mía;... en definitiva, todo un grupo catorce que se coló en mi laboratorio, a veces con carácter invasor (hube de recurrir a quemar éter, mojar sodio, secar níquel para mantenerlos a raya), y que no habría cabido entero si no hubiera ido sacando, en contraprestación: termómetros, embudos, placas filtrantes, agitadores, septum *nuevos*, matraces, bidones de hexano, diisopropilamina... y un viejo manómetro. Aunque yo también saque algo de ellos, creo, y más importante que todo eso. Pero esperad.

Metafóricamente. Pero no solo metafóricamente; con el tiempo el laboratorio se ha llenado de gente de-carne-y-hueso. Primero llegó María, de mirada azul, que ha tenido que soportar a un *jefe* quizá demasiado exigente, que me dejó columnas a-medio-acabar y que pese a que llegó con alma de “*química*” y manos de “*analítica*” se queda como una “*orgánica*” más. Después bajaron, llovidos de la cuarta planta, a tomar posiciones y acurrucarme en una esquina de mi (ahora atiborrado) laboratorio: Bea, que llegó bailando y que siempre está dispuesta a ayudar y enseñarnos a todos; y Silvia, que bajó y subió, y apenas se detuvo un instante; y Arturo, que nunca deja de sonreír; y Tomás, con quien he compartido casi de todo: discusiones químicas y no-químicas, partidas de ping-pong, desayunos con cruasán mantequilla mermelada, risas y cervezas, que me ha enseñado la virtud de la paciencia y que se ha ganado un sitio en el corazón de ese laboratorio; y Esther, que reparte simpatía y nobleza a partes iguales, aunque me dice que *moneo*, y a la que he tenido el placer de enseñar un poquitín. Os dejo un laboratorio que una vez olió a vainilla, con un *aleph* en la vitrina, donde he vivido y visto de todo, *horrores y maravillas*: aire hirviendo nubes en el suelo techos naranjas..., donde me he sentido en mi cáscara de nuez.

Os echare de menos. Seguro.

Quedan aún muchos empujones; casi todos hacia delante y uno sólo hacia atrás. Algunos vienen de lejos, aunque aún noto el apoyo de Vicente, y el de Leticia; otros del mar, que me trae, con gusto salado, la amistad de Sergio -el Polaco del Cabo-, de Josemi, de Álvaro, de Raúl, de Alex; algunos son más cercanos: Toño, que hace poco ha sido padre, y Manuel, al que veo menos de lo que desearía pero al que no olvido; y mis compañeros en la carrera..., y mi amigo Javi. Javi... si solo habéis oído una parte de lo que yo he vivido con él, estaréis preparados para escuchar cualquier cosa. Aún recuerdo risas en clase, café con sal, horas de biblioteca, madrigueras y, por qué no, una pantalla de ordenador del revés acobardada por una *inconmensurable* risa que, sí, escucháis bien, se va a apagando poco a poco...

Y Santi, que ha sido un apoyo desde-el-principio y hasta-el-final, que *jamás* se niega a ayudar, con quien he disfrutado tardes enteras diluyendo reacciones y *papers* con cerveza (metafóricamente otra vez) y que ha ayudado a que esta Tesis sea aún más fácil.

...más fácil. Aquí me acuerdo, *¿por qué?*, del equipo del CAI de Resonancia: Lola, Ángel y Elena, quienes, siempre con una sonrisa, me han hecho más sencillo este trabajo. Y de Sole, sin la que habría terminado sepultado en papeles. También de Javi&Javi, y de Laura, que nos dan *todo lo que queremos*, aún contra viento, mareas y huracanes.

Lo he intentado, pero se empeña en perseguirme; no puedo esquivar más el empujón hacia atrás. Sin embargo, dejadme al menos utilizar otra metáfora, sólo esta vez. Un agujero. No un empujón que me aleja de la tesis, sino un vacío. Un *figus* y una palmera sin plantar. Crucé un horizonte de sucesos, perdí algo.

Pero todo se contrarresta.

Porque aunque esa ausencia dejó un agujero, pronto se llenó con lo más importante que saco de estos años, mi recompensa impagable por matraces, reactivos y un viejo manómetro. Mamen, a quien debo agradecer otro empujón lejano, pero real, que me mantuvo como proyecto de doctor. Mamen, que ha luchado por ser la doctora que *ahora* es, y que me ha enseñado a luchar a mí. *Todo lo que quieras ser, lo serás*. Mamen, increíblemente terca y extremadamente lista, que me apoyo (y apoya todavía), que tuvo paciencia y que está al otro lado de esta tesis.

Pero debo ir calmando mi chorro de letras palabras frases porque me acerco al final y no he nombrado aún a mi familia. El empujón constante de mi madre y mi padre, que me han hecho como soy, que me enseñaron a pensar, que creo que están orgullosos de mí; de mis abuelos, que sé que lo estarían; de mis hermanos, Raúl y Vir; primos, tíos; de mi familia a cuatro patas. Como suele decirse: “después de mucho tiempo, lo he conseguido”.

Os quiero.

¿Cómo llega una tesis a su final? Bueno, pues engordada de tanta gente (cientos de líneas de agradecimientos lo atestiguan) como tiene en su interior, las tapas abombadas, a punto de abrirse de golpe y contar una, *ésta*, historia. Creo que nadie que haya escrito una tesis podría explicar con claridad como llegó al improbable final... *Eso es algo que a uno se le regala*.

El presente trabajo ha sido realizado en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. Carlos Álvarez Ibarra y la Dra. María Luz Quiroga Feijóo.

Mi reconocimiento y el de los directores de esta Tesis al Ministerio de Educación y Ciencia, Secretaría de Estado de Universidades, Investigación y Desarrollo que financia esta investigación a través de los Proyectos CTQ2004-07244-C02-01/BQU, CTQ 2007-67103-C02-01 y Proyecto Santander-UCM (PR34/07-15782).

Parte de los resultados obtenidos en esta Tesis se recogen en las siguientes publicaciones:

“Diastereoselective synthesis of 3,4-disubstituted 5-(*p*-tolylsulfinyl)-5,6-dehydropiperidin-2-ones: chirality transfer in the enantioselective synthesis of ethyl (+)-(3*S*,4*aS*,7*aS*)-1-oxo-octahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]pyridine-3-carboxylate” Acherki, H.; Álvarez-Ibarra, C.; Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 4034.

“Total diastereoselectivity in the one-pot multistep reaction of (*R*_S)-(+)-{[(4-methylphenyl)sulfinyl]methyl}-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-ene and *E*-methyl cinnamate. An approach to (2*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(hydroxymethyl)-4,6-diphenyl-1-azabicyclo[3.3.1]nonane” Álvarez-Ibarra, C.; Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo M. L.; Rodríguez, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1411.

“New Chiral Lewis Bases Derived from L-Pipecolinic Acid Showing a Stereocontrol Highly Dependent on the Catalyst Design, in the Hydrosilylation of *N*-Phenyl Ketimines” Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo M. L.; Álvarez-Ibarra, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009** (en prensa).

Abreviaturas y Acrónimos

AA	aminoácido	FID	detector de ionización de llama (CG)
AD	dihidroxilación asimétrica	H,H-COSY	técnica de RMN (<i>H,H-Correlated NMR Spectroscopy</i>)
AE	epoxidación asimétrica	HE	éster de Hantzsch
ap.	aparente	HMBC	técnica de RMN (<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)
Ar	arilo	HMQC	técnica de RMN (<i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i>)
AR	reducción asimétrica	HOBt	hidroxibenzotriazol
ARO	apertura asimétrica de epóxidos mediante azida	HRMS	técnica de EM (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
Bn	bencilo	IR	espectroscopía infrarroja
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	LA	ácido de Lewis
Bz	benzoílo	LB	base de Lewis
<i>ca.</i>	<i>circa</i> (aproximadamente)	LDA	diisopropilamido de litio
cat.	catalizador	<i>m/z</i>	relación masa/carga (EM)
CBS	catalizador de Corey, Bakshi y Shibata	M ⁺	ión molecular
CG	cromatografía de gases	MOM	metoximetilo
Chex	ciclohexilo	MBH	Morita-Baylis-Hillman
CL	cromatografía líquida	Nu	nucleófilo
CPU	Central Processing Unit	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
d	distancia	NiRa	níquel Raney
DAIB	3- <i>exo</i> -(dimetilamino)isoborneol	NOE	técnica de RMN (<i>Nuclear Overhauser Effect</i>)
DCM	diclorometano	NOESY	técnica de RMN (<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>)
DEPT	técnica de RMN (<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)	ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
DFT	teoría del funcional de la densidad	<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolilo
DIA	diisopropilamina	PTSM	<i>p</i> -toluensulfonato de mentilo
DKR	resolución cinética dinámica	Py	piridina
DMAP	dimetilaminopiridina	RMN	resonancia magnética nuclear
DMF	dimetilformamida	t.a.	temperatura ambiente
EDCI	1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida	TBAB	borohidruro de tetrabutilamonio
ed	exceso diastereomérico	TEA	triethylamina
ee	exceso enantiomérico	TFA	ácido trifluoroacético
EM	espectrometría de masas	THF	tetrahidrofurano
<i>ent</i> -	enantiómero	<i>vs.</i>	<i>versus</i> (frente a)
ET	estado de transición	ZPE	energía del punto cero

El trabajo que se recoge en esta Memoria responde a dos objetivos principales. Por un lado se trata de evaluar el comportamiento de β -aminoalcoholes derivados del ácido L-pipecolínico en la reacción de benzaldehído y dietilzinc, y por otro, nos hemos propuesto estudiar la eficiencia catalítica y el estereocontrol de diversas bases de Lewis quirales procedentes del mismo aminoácido en las reacciones de hidrosililación de 4-trifluorometilacetofenona y de su *N*-fenilcetimina derivada.

El primer objetivo se enmarca en la *Catálisis Organometálica*, mientras que el segundo puede considerarse *Organocatálisis*. Este concepto refiere la catálisis inducida por moléculas orgánicas de pequeño tamaño (no metaladas) que mimetizan el papel que las enzimas desempeñan en las biotransformaciones.

La Memoria se ha organizado en cuatro capítulos. En el primero se recogen algunos de los aspectos más relevantes del desarrollo de la catálisis organometálica en fase homogénea y de la organocatálisis, en ambos casos, dentro del campo de la síntesis asimétrica (Catálisis Asimétrica). También en este capítulo se ha llevado a cabo una revisión de los aspectos más concretos relacionados con las reacciones modelo sobre las que se basan nuestros objetivos. Se han referido los catalizadores del tipo N/O (fundamentalmente β -aminoalcoholes) que han aparecido y que se han seleccionado utilizando el criterio de la eficiencia catalítica y del estereocontrol, o del margen de aplicación a diferentes sustratos. Igualmente, se han revisado los diferentes ligandos que son eficaces para la activación de silanos, en la reducción enantioselectiva de cetonas e iminas. Al lado de esto, se ha incorporado una revisión bibliográfica de los distintos métodos y niveles de cálculo que se utilizan para el análisis de la enantioselectividad, en las reacciones de alquilación con reactivos organozíncicos.

El segundo capítulo contiene los objetivos de la Memoria, se formulan las hipótesis de trabajo y se introducen los métodos y los experimentos que permiten desarrollarlos. En el tercer capítulo, estructurado en dos partes, se recogen los resultados obtenidos en la síntesis y evaluación de los β -aminoalcoholes de base piperidínica estudiados y se discuten estos resultados. Del mismo modo, en la segunda parte, se recogen los resultados de la síntesis y evaluación de las bases de Lewis derivadas del ácido L-pipecolínico, se discuten estos resultados y se comparan con otros relacionados.

El cuarto capítulo comprende la parte experimental de nuestro estudio, que se completa con una colección de espectros de RMN de los distintos tipos estructurales que han sido sintetizados.

Las conclusiones relacionadas con los objetivos del trabajo se han incorporado a cada una de las parte del capítulo tercero (*Discusión de Resultados*).

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 CONCEPTOS Y DESARROLLO EN CATÁLISIS ORGANO-METÁLICA Y ORGANOCATÁLISIS.....	3
1.2. ALQUILACIÓN ASIMÉTRICA DE ALDEHÍDOS CON COMPUESTOS ORGANOZÍNCICOS.....	16
1.3. REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE CETONAS E IMINAS PROQUIRALES.....	27
1.4. CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	40
1.4.1 Cálculos <i>ab initio</i> iniciales.....	42
1.4.2 Cálculos semiempíricos.....	44
1.4.3 Métodos ONIOM.....	45
1.4.4 Métodos Q2MM.....	45
1.4.5 Método QSSR.....	48
1.4.6 Cálculos más recientes.....	48
2. OBJETIVOS.....	53
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	63
3.1 SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO β -AMINOALCOHOL, BASADOS EN EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO, EN LA REACCIÓN DE DIETILZINC Y BENZALDEHÍDO.....	65
3.1.1 Síntesis de 2-piperidinilmetanoles <i>N</i> -sustituidos a partir de ácido <i>L</i> -pipecolínico.....	65
3.1.2 Síntesis enantioselectiva de 2-piperidinilmetanoles 4(5)(<i>N</i>)-sustituidos.....	67
3.1.3 Evaluación de ligandos de tipo 2-piperidinilmetanoles en la adición de dietilzinc a benzaldehído.....	86
3.1.4 Conclusión.....	115
3.2. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE BASES DE LEWIS DERIVADAS DEL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO, EN LA REACCIÓN DE HIDROSILILACIÓN DE <i>N</i> -[1-(4-TRIFLUOROMETILFENIL) ETILIDEN]ANILINA Y DE 4-TRIFLUOROMETILACETOFENONA.....	121
3.2.1 Síntesis de <i>L</i> -pipecolamidas 11a-h y 12a-e.....	121
3.2.2 Determinación estructural de las pipecolamidas 11a-h y 12a-e.....	125
3.2.3 Activación de silanos con <i>N</i> -formilpipecolamidas y otras pipecolamidas <i>N</i> -funcionalizadas quirales. Evaluación en la reducción enantioselectiva de (<i>E</i>)- <i>N</i> -[1-(4-trifluorometilfenil)etiliden]anilina.....	131
3.2.4 Ensayos de reducción enantioselectiva de 4-trifluorometilacetofenona con triclorosilano activado por pipecolamidas <i>N</i> -funcionalizadas quirales.....	144
3.2.5 Conclusiones.....	148
Apéndice. Activación de boranos. Evaluación de ligandos NH/OH en la reducción de propiofenona.....	149

4. PARTE EXPERIMENTAL	153
4.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	155
4.1.1. <i>Disolventes y Reactivos</i>	155
4.1.2 <i>Aparatos y equipos</i>	156
4.1.3 <i>Cálculos computacionales. Metodología general</i>	156
4.2. SÍNTESIS DE 2-PIPERIDINILMETANOL A PARTIR DE ÁCIDO (S)-PIPECOLÍNICO, 9 , 9a-c y 10	158
4.2.1 <i>Síntesis de (+)-(S)-piperidin-2-ilmetanol, (+)-9</i>	158
4.2.2. <i>Síntesis de (-)-[(2S)-1-ciclohexilpiperidin-2-il]metanol, (-)-9a</i>	159
4.2.3. <i>Síntesis de (-)-[(2S)-1-bencilpiperidin-2-il]metanol, (-)-9b</i>	161
4.2.4. <i>Síntesis de (+)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-9c</i>	163
4.2.5. <i>Síntesis de (-)-1-(metilpiperidin-2-il)(difenil)metanol, (-)-10</i>	164
4.3. SÍNTESIS DE 3-OXAZOLINAS 2a Y 2b	168
4.3.1 <i>Síntesis de 3-metil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decano, 44a</i>	169
4.3.2 <i>Síntesis de 4-cloro-3-metil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decano, 45a</i>	170
4.3.3 <i>Síntesis de 3-metil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]dec-3-eno, 2a</i>	170
4.3.4 <i>Síntesis de 2-amino-1,1-difenilpropan-1-ol, 43b</i>	171
4.3.5 <i>Síntesis de 3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decano, 44b</i>	171
4.3.6 <i>Síntesis de 4-cloro-3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decano, 45b</i>	172
4.3.7 <i>Síntesis de 3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]dec-3-eno, 2b</i>	173
4.4 PROCEDIMIENTO GENERAL DE SÍNTESIS DE α -SULFINIL-CETIMINAS	173
4.4.1 <i>Síntesis de (+)-(R)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]metil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]-dec-3-eno, (+)-1a</i>	174
4.4.2 <i>Síntesis de (+)-(R)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]dec-3-eno, (+)-1b</i>	175
4.5 SÍNTESIS DE 5-(p-TOLILSULFINIL)-5,6-DESHIDRO-PIPERIDIN-2-ONAS.....	176
4.5.1. <i>(-)-(S_s,7'R)-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro-[ciclo-hexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-3a-α y (+)-(S_s,7'S)-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3a-γ</i>	177
4.5.2. <i>(+)-(S_s,7'S)-7'-fenil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro-[ciclo-hexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3b</i>	179
4.5.3. <i>(-)-(S_s,5a'S,8a'R)-9'-[(4-metilfenil)sulfinil]-1',5a',6',7',8',8a'-hexahidro -5H'-espiro[ciclohexano-1,3'-ciclopenta[d][1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'-ona, (-)-3c-α</i>	180
4.5.4. <i>(-)-(S_s,5a'S,9a'R)-10'-[(4-metilfenil)sulfinil]-5a',6',7',8',9',9a'-hexahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-b]isoquinolin]-5'(1'H)-ona, (-)-3d</i>	181
4.5.5. <i>(+)-(S_s,7'R)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-(trifluorometil)-6',7'-dihidro- espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3e</i>	182
4.5.6. <i>(-)-(S_s,7'R)-1',1'-difenil-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-3f</i>	184

4.5.7. (+)-(S ₆ ,6'R,7'S)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-difenil-6',7'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3g-α y (+)-(S ₆ ,6'S,7'S)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-difenil-6',7'-dihidroespiro[ciclo-hexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3g-β.....	185
4.5.8. (+)-(S ₆ ,6'S,7'S)-6'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-difenil-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3h-α y (S ₆ ,6'R,7'S)-6'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-difenil-6',7'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, 3h-β.....	187
4.5.9. (S ₆ ,6'S/R,7'R/S)-6',7'-dimetil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespi-ro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, 3i-α / 3i-β y 3i-γ / 3i-δ.....	189
4.5.10. (+)-(S ₆ ,6'R,7'S)-7'-fenil-6'-[(1R)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]-piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3j-β.....	191
4.6 SÍNTESIS DE 6',7',8',8a'-TETRAHIDROESPIRO[CICLO-HEXANO-1,3'-[1,3]OXAZOLO-[3,4a]PIRIDIN]-5'(1'H)-ONAS.....	192
4.6.1. Síntesis de (+)-(7'S,8'S)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclo-hexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14a y (-)-(7'S,8'R)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]-piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-15.....	193
4.6.2 Síntesis de (-)-(7'R,8'R)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclo-hexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-16.....	195
4.6.3. Síntesis de (+)-(7'S,8'S)-7'-fenil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro [ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14b.....	195
4.6.4. Síntesis de (+)-(5a'S,8a'S,9a'S)-1',5a',6',7',8',9',9a',10',10a'-octahidro-5'H-espiro[ciclohexano-1,3'-ciclopenta[d][1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'-ona, (+)-14c.....	196
4.6.5. Síntesis de (+)-(5a'S,9a'S,10a'S)-5a',6',7',8',8a',9',9a'-octahidro-5'H-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4b]isoquinolin]-5'(1'H)-ona, (+)-14d.....	197
4.6.6. Síntesis de (+)-(7'R)-1,1'-difenil-7'-metil-6',7'-dihidroespiro [ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-17.....	198
4.6.7 Síntesis de (+)-(7'S,8a'S)-1,1'-difenil-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, 14f.....	199
4.6.8. Síntesis de (+)-(6'S,7'S,8a'R)-7'-fenil-6'-[(1R)-1-fenil-2-metoxicarbonil-etil]-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo-[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14j.....	200
4.7. SÍNTESIS DE PIPERIDIN-2-ILMETANOL A PARTIR DE 6',7',8',8a'-TETRAHIDROESPIRO[CICLOHEXANO-1,3'-[1,3]-OXAZOLO[3,4a]PIRIDIN]-5'(1'H)-ONAS.....	202
4.7.1. Síntesis de (-)-[(2S,4R)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (-)-5a.....	204
4.7.2. Síntesis de (-)-[(2S,4R)-1-ciclohexil-4-fenilpiperidin-2-il]metanol, (-)-5b.....	205
4.7.3. Síntesis de (-)-[(3S,4aS,7aS)-2-ciclohexiloctahidro-1H-ciclopenta[c]-piridin-3-il]metanol, (-)-5c.....	206
4.7.4. Síntesis de (-)-[(3S,4aS,8aS)-2-ciclohexildecahidroisoquinolin-3-il]-metanol, (-)-5d.....	207
4.7.5. Síntesis de (+)-[(2R,4R)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-6.....	207
4.7.6. Síntesis de (+)-[(2R,4S)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-7.....	208

4.7.7. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-difeníl-(1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il)-metanol, (-)-8	209
4.7.8. Síntesis de (+)-[(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-20a	211
4.7.9. Síntesis de (+)-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-fenilpiperidin-2-il]metanol, (+)-20b.....	212
4.7.10 Síntesis de (-)-[(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- difeníl-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (-)-20f.....	214
4.8 SÍNTESIS DE <i>N</i> -FORMILPIPECOLAMIDAS.....	218
4.8.1. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-12a.....	219
4.8.2. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11a.....	220
4.8.3. Síntesis de (-)-2-[(bencilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11b	221
4.8.4. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -bencil-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11b.....	222
4.8.5 Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(4-metoxibencil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11c	223
4.8.6 Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-1-formil- <i>N</i> -(4-metoxibencil)piperidin-2-carboxamida, (-)-11c.....	224
4.8.7. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(4-clorobencil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11d.....	225
4.8.8. Síntesis de (-)- <i>N</i> -(4-clorobencil)-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11d.....	226
4.8.9. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11e	227
4.8.10. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-1-formil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)piperidin-2-carboxamida, (-)-11e.....	228
4.8.11. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(2-feniletil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11f.....	230
4.8.12. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-1-formil- <i>N</i> -(2-feniletil)piperidin-2-carboxamida, (-)-11f.....	231
4.8.13. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11g.....	232
4.8.14. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-carbaldehído, (-)-11g	233
4.8.15. Síntesis de (-)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11h	234
4.8.16. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carbaldehído, (-)-11h.....	235
4.9 SÍNTESIS DE <i>N</i> -CARBAMOIL, <i>N</i> -FENOXICARBAMOIL Y <i>N</i> -(1-FORMILPIPECOLIL)-PIPECOLAMIDAS.	236
4.9.1. Síntesis de trifluoroacetato de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]-carbonil} piperidinio, (-)-33	236
4.9.2. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de fenilo, (-)-12b.....	237
4.9.3. Síntesis de (-)-(2 <i>S</i>)- <i>N,N'</i> -bis(3,5-dimetilfenil)piperidin-1,2-dicarboxamida, (-)-12c.....	238
4.9.4 Síntesis de (-)-(S)-1-[(2 <i>R</i>)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-12d y (-)-(S)-1-[(2 <i>S</i>)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[<i>N</i> -(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-12e	239

4.10 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA. EVALUACIÓN DE LOS LIGANDOS QUIRALES EN LA ADICIÓN DE DIETILZINC A BENZALDEHÍDO.	244
4.10.1 Adición de dietilzinc a benzaldehído	244
4.11 ORGANOCATÁLISIS. EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES EN LA ACTIVACIÓN DE SILANOS: REDUCCIÓN DE <i>N</i> -{(1 <i>E</i>)-1-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]ETILIDEN}ANILINA Y 4'-TRIFLUOROMETILACETOFENONA.	246
4.11.1. Síntesis de <i>N</i>-{(1<i>E</i>)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etiliden}anilina, 31.	246
4.11.2. Reducción de <i>N</i>-{(1<i>E</i>)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etiliden}anilina 31 con triclorosilano.	247
4.11.3. Reducción de 4'-trifluorometilacetofenona, 41.	248
4.12 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA. EVALUACIÓN DE LOS LIGANDOS QUIRALES EN LA REDUCCIÓN DE PROPIOFENONA CON BORANO.	250
4.12.1. Reducción de propiofenona con $BH_3 \cdot THF$ y $BH_3 \cdot Me_2S$ comerciales	250
4.12.2. Reducción de propiofenona con $BH_3 \cdot THF$ generado in situ.	250
ANEXOS	253
ANEXO A. SELECCIÓN DE ESPECTROS.	255
ANEXO B. DATOS CRISTALOGRAFICOS DEL COMPUESTO (+)- 3j-β	275
ANEXO C. COMPUESTOS OBTENIDOS Y DESCRITOS EN ESTA MEMORIA (ORDENADOS POR TIPOS ESTRUCTURALES)	281

1. Introducción

1.1 CONCEPTOS Y DESARROLLO EN CATÁLISIS ORGANO-METÁLICA Y ORGANOCATÁLISIS.

La reacción de adición de reactivos organometálicos a sustratos carbonílicos proquirales constituye uno de los métodos más importantes en Síntesis Orgánica. La modificación del reactivo con un ligando quiral coordinado al metal genera una herramienta para transformar las caras enantiotópicas del sustrato en dos vías paralelas de reacción diastereoméricas y, por tanto, susceptibles de dar lugar a productos con estereoselectividad. Si esta modificación es capaz de generarse transitoria y reversiblemente mediante un catalizador quiral, el proceso resulta altamente eficiente, al inducirse una multiplicación de la quiralidad de la fuente catalítica en el producto. Además, si el catalizador se recupera mediante la utilización de técnicas no convencionales como: inmovilización en fase sólida, en medios líquidos bifásicos o usando técnicas de tagging, y puede reciclarse, la eficiencia del método puede ser infinita.*

Esto es una finalidad que guía la investigación actual en Síntesis Orgánica: *convertir los procesos o transformaciones estequiométricos en catalíticos, respondiendo al reto de hacer una Química Sostenible.*

* Como factor de eficiencia se establece: $\frac{[\text{exceso enantiomérico}][\text{producto}]}{[\text{fuente quiral}]}$ (en moles).

La Química Organometálica ha servido, con multitud de reactivos y métodos, al desarrollo de la síntesis asimétrica y desde 1980 han proliferado multitud de sistemas para catálisis homogénea.¹ Algunos se han instalado como plataformas tecnológicas para la producción de compuestos de química fina.²

La tecnología pionera más importante es la hidrogenación catalítica, basada en el descubrimiento de Knowles³ de los complejos de Rh-fosfinas quirales como Dipamp (figura 1), desarrollada por Monsanto para la producción de L-Dopa (1 t/año).

El segundo proceso escalado fue desarrollado por Takasago para la producción de L-mentol (> 1000 t/año). Fue también la primera isomerización catalítica de una enamina que utilizó el catalizador Ru-binap (figura 1) descubierto y desarrollado por Noyori.⁴

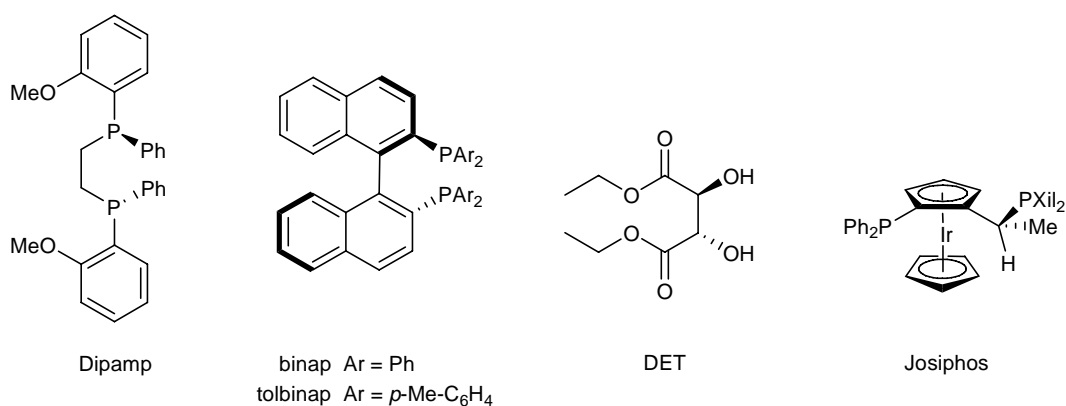


Figura 1. Ligandos para el desarrollo de procesos de hidrogenación catalítica.

Paralelamente al desarrollo de la hidrogenación asimétrica, Sharpless y col. desarrollaron el catalizador [Ti^{IV}]/DET (figura 1) empleado en la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, con el que se obtiene (R)-glicidol a escala industrial con buen exceso enantiomérico.⁵

En 2001, Knowles, Noyori y Sharpless recibirían el Premio Nobel de Química por sus investigaciones en catálisis asimétrica.⁶

¹ *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd ed. Ojima, I. (Ed.), Wiley; New York, **2000**.

² a) Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studar, M. *Appl. Catal. A* **2001**, 221, 119. b) *Asymmetric Catalysis on a Industrial Scale*, Blaser, H.U.; Schmidt, E. (Eds). Wiley-VCH; Weinheim, **2004**.

³ Knowles, S.; Sabucky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.

⁴ Noyori, R. *Chemtech* **1992**, 360.

⁵ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.

⁶ a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1998. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008. c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

En 1986, Ciba-Geigy (actualmente Syngenta/Solvias) desarrolló un importante proceso de excepcional tonelaje (> 10.000 t/año) en la producción de un intermedio para la síntesis del herbicida (*S*)-metaclor, utilizando el complejo Ir-Josiphos (figura 1).⁷

También Takasago ha desarrollado la hidrogenación de cetonas basada en RuI_2 /cimen/tolbinap, para la síntesis de carbapenem, el primer proceso que utilizó la resolución cinética dinámica a gran escala (50-100 t/año).⁸

La primera modificación de un sistema catalítico heterogéneo $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ fue desarrollado por Ciba-Geigy utilizando HCD (figura 2) para la síntesis de inhibidores de ACE (Angiotensin Converting Enzyme).

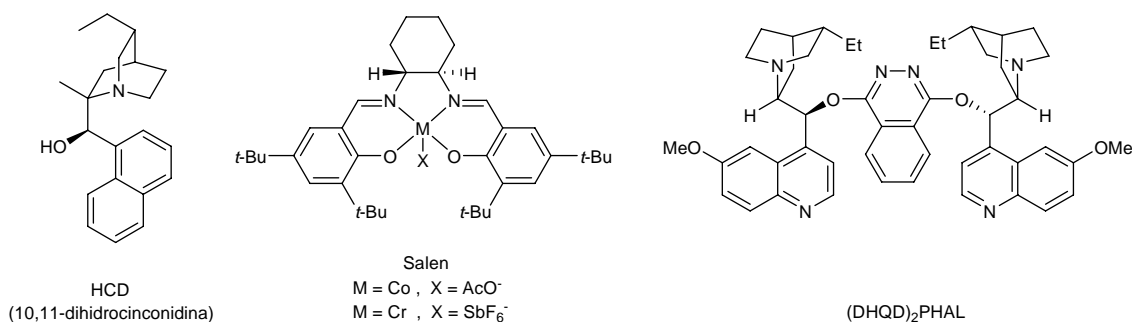


Figura 2. Ligandos para el desarrollo catalítico de diversas tecnologías asimétricas.

Otro proceso de producción escalado para un compuesto ya existente como el glicidol, fue desarrollado por Arco y PPE-Sipsy lo hizo operativo utilizando Os-cincona.⁹

Por otra parte, compañías como Rhodia han comercializado catalizadores eficaces para distintas transformaciones: resolución cinética hidrolítica (HKR), epoxidación asimétrica (AE), dihidroxilación asimétrica (AD), reducción asimétrica (AR), apertura asimétrica de epóxidos mediante azida (ARO), Strecker, reacciones de acoplamiento, etc. Algunos ejemplos se han representado en la figura 2, como los catalizadores Salen ($\text{M}=\text{Co}$) para la resolución cinética de epóxidos descubierta por Jacobsen,¹⁰ $\text{M}=\text{Cr}$ aplicado a la hetero-Diels-Alder^{11a} y a la apertura de epóxidos

⁷ *Asymmetric Catalysis on a Industrial Scale*, Blazer, H. U.; Schmidt, E. (Eds). Wiley-VCH, **2004**, Wienheim. pp55-70

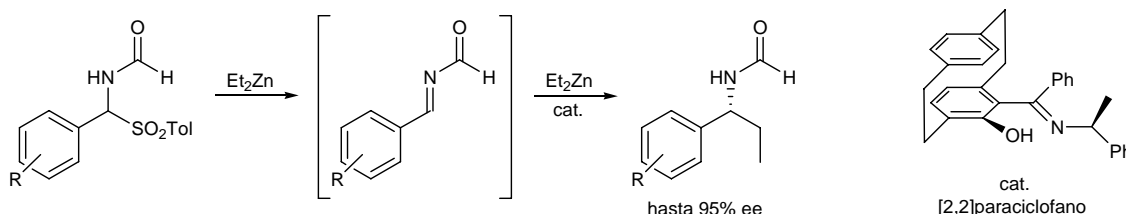
⁸ a) Kumobayashi, H.; *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas* **1996**, 115, 201. b) Akutagawa, S. *Appl. Catal.* **1995**, 68, 36.

⁹ Shum, W. D.; Cannarsa, M. J. *Chirality in Industry II*; Collins, A. N.; Sheldonlee, G. N.; Crosby, J. (Eds) Wiley, **1997**, 363.

¹⁰ *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds) Springer; Berlin, **1999**.

(ARO),^{11b} y M=Mn, que es altamente eficaz en la epoxidación (NaOCl) de *cis*-olefinas.^{10,12,13} Los catalizadores de Sharpless (DHQD)₂PHAL con OsO₄/K₃Fe(CN)₆¹⁴ para la dihidroxilación asimétrica (AD) han sido también comercializados por Rhodia.

Todos estos catalizadores se han optimizado mediante *screening*, tanto en relación al ligando, como al metal y a las condiciones de reacción. A pesar de su intenso y amplio desarrollo, todavía son muchos los aspectos mecanísticos que requieren conocerse para dirigir el diseño y la optimización de los catalizadores. No obstante, los avances experimentales en métodos de Química Combinatoria van siempre por delante de los métodos teóricos y hoy día el desarrollo de síntesis modulares basadas en la diversidad estructural, para obtener miembros de librerías de ligandos relacionados, es la base del *High Throughput Screening* (técnicas intensivas de evaluación de un conjunto extenso de compuestos).¹⁵ Un buen ejemplo es la adición de dietilzinc a iminas (esquema 1). Hasta hace poco tiempo no se habían desarrollado sistemas catalíticos basados en ligandos N/O¹⁶ para esta reacción, a pesar del extenso desarrollo de estos ligandos en la alquilación de aldehídos. Un sustrato accesible para la reacción modelo fue la formilimina aromática, formada *in situ* a partir de la α -sulfinilamida con el propio reactivo (esquema 1).



Esquema 1. Reacción modelo para la evaluación de ligandos N/O.

La evaluación de 27 ligandos de muy distinto origen: salen, β -aminoalcoholes heterocíclicos y no heterocíclicos, γ -aminofenoles, [2,2]paraciclofanos funcionalizados con OH fenólico y resto imino, etc., dio como resultado la selección del catalizador

¹¹ a) Kozmin, S. A.; Iwama, T.; Huang, Y.; Rabel, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4628. b) Annis, D. A.; Helluin, O.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1907.

¹² Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1037.

¹³ Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2060.

¹⁴ a) Lokray, B. B.; Kalantase, T. H.; Kim, B. H.; Park, C. Y.; Shibata, T.; Wai, J. S. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2041. b) Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448.

¹⁵ Shimizu, K. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement 1*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds) Springer; Berlin, **2004**, 171.

¹⁶ a) Dahmen, S. Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940. b) Hermans, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *40*, 3692. c) Bräse, S.; Dahmen, S.; Höfenor, S.; Lauterwasser, F.; Kreis, M.; Ziegart, R. E. *Synlett* **2004**, 2467. d) Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2113.

[2,2]paraciclofano (ligando N/O) y hasta la fecha no se ha encontrado una eficacia comparable a la de este catalizador (esquema 1). Este ligando también fue muy superior en la reacción de (feniletinil)metilzinc y benzaldehído (hasta 98 % ee).

Es importante señalar que el amplio desarrollo de la catálisis organometálica ha permitido verificar muchos conceptos y desarrollar nuevas estrategias, que posteriormente, o en paralelo, se han trasladado a la Organocatálisis. Por ejemplo, el concepto de *catálisis por enlace de hidrógeno* que se ha hecho efectivo a partir del descubrimiento de reacciones que, como la hetero-Diels-Alder, son sensibles al disolvente (más rápidas en cloroformo y etanol que en disolventes apróticos comunes). Algunas reacciones del 1-amino-3-sililoxi-1,3-butadieno han sido realizadas en presencia de 2-butanol (compatible con la estabilidad del dieno) con buen rendimiento y diastereoselectividad.¹⁷ Según esto se han desarrollado catalizadores quirales que juegan el papel de los alcoholes. El éxito fue espectacular usando TADDOL (figura 4a). Un enlace de hidrógeno genera una conformación estable que determina la mayor acidez del otro átomo de hidrógeno, activando el grupo carbonilo y bloqueando una de las caras enantiotópicas del sustrato. Este mismo concepto se ha desarrollado en la activación del electrófilo en la reacción aldólica viníloga de Mukaiyama.^{16c}

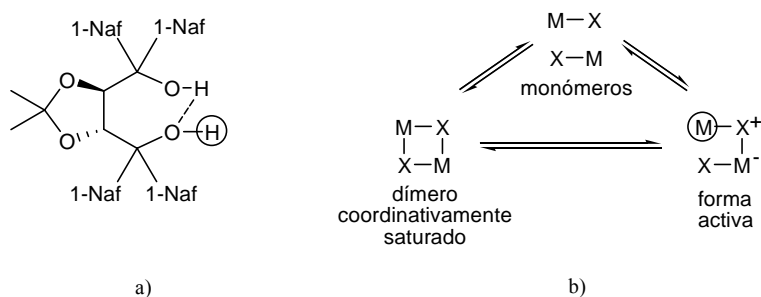


Figura 3. a) $\textcircled{\text{H}}$ más ácido por enlace de hidrógeno interno. b) $\textcircled{\text{M}}$ más ácido de Lewis por asistencia de otro ácido de Lewis (LLA).

Según esto, el TADDOL actúa como un protón quiral, es un ácido de Lewis en lugar del metal. También, en monoéteres derivados de dioles, puede exaltarse la acidez del OH mediante coordinación de un ácido de Lewis, de una manera similar a como ocurre en el TADDOL con el protón. Este concepto ha sido explotado en organocatálisis (ver más adelante).

¹⁷ a) Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662. b) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146. c) Gondi, V. B.; Gravel, M.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5657. d) Unni, A. K.; Takanaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.

Otro concepto muy importante es el de la *catálisis bifuncional o multifuncional*, en la que un catalizador activa sinérgicamente los dos reactivos, el electrófilo y el nucleófilo.¹⁸ Este concepto también se ha desarrollado en los últimos diez años en la organocatálisis como *catálisis ácida combinada*, y tiene algunas variantes:

- Ácido de Brönsted, B, asistido por ácido de Lewis, LA (BLA).
- Ácido de Lewis, L, asistido por ácido de Lewis, LA (LLA)
- Ácido de Lewis, L, asistido por ácido de Brönsted, BA (LBA).
- Ácido de Brönsted, B, asistido por ácido de Brönsted, BA (BBA).

El caso del TADDOL (figura 3a) es referible a BBA. Este efecto se ha puesto de relieve en la reacción nitroso-aldólica.¹⁹

En la figura 3b se ha representado el origen de esta catálisis combinada, para el caso de un ácido de Lewis (M-X) que por autoasociación genera una especie activa coordinativamente insaturada, en equilibrio.^{19b} La catálisis combinada de tipo LLA se ha desarrollado con éxito en la Diels-Alder, utilizando boraoxazolidinas quirales (figura 4).

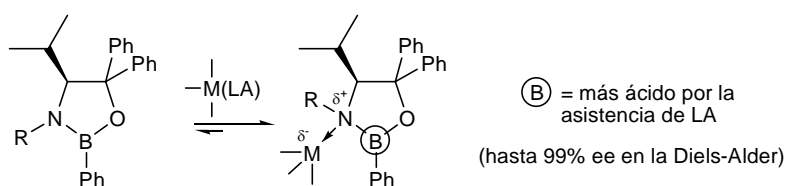


Figura 4. LLA: catálisis combinada (aplicación en la Diels-Alder).^{18b}

En los comienzos de la presente década se desarrollaron los primeros ligandos bimetalicos para verificar el concepto de complejos del grupo carbonilo con ácidos de Lewis quirales.²⁰ Algunos metales oxófilos como Al(III) y Ti(IV) pueden utilizarse como ácidos de Lewis para exaltar la reactividad propia del grupo carbonilo frente a reactivos nucleófilos: sililenoléteres en la reacción de Mukaiyama, silildienoléteres en la hetero-Diels-Alder, nitronas en la cicloadición dipolar con aldehídos α,β -insaturados, alilestannanos, etc. El diseño de catalizadores bimetalicos conformando estructuras de simetría C_2 rígidas, en las que la alineación de dos centros metálicos LA (figura 5a) y el

¹⁸ a) Shibasaki, M.; Yamamoto, Y. (eds.) *Multimetallic Catalyst in Organic Chemistry* Wiley-VCH, Weinheim, 2004. b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.

¹⁹ a) Negishi, E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 411. b) Futatsugi, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 1484. c) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1080.

²⁰ a) Hanawa, H.; Kii, S.; Marouka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 57. b) Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Marouka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708.

espaciado entre los mismos, permite la coordinación de los dos pares de electrones sin compartir del grupo carbonilo, ha sido una estrategia muy satisfactoria desarrollada por el grupo de Maruoka.²⁰

En la figura 5a se muestra uno de estos catalizadores que responde al concepto de *doble complejación del grupo carbonilo por ácidos de Lewis quirales* y que ha sido evaluado con éxito en la reacción de alilación de 3-fenilpropanal con alilestannano (hasta 99% ee). En este caso el espaciador se une coordinativamente al titanio, gracias a la formación de dos enlaces de hidrógeno (N-H-O) con el átomo de oxígeno del furano, pero existen otros complejos bimetálicos caracterizados por la unión μ -oxo de dos unidades de titanio que también han resultado eficaces.^{20b}

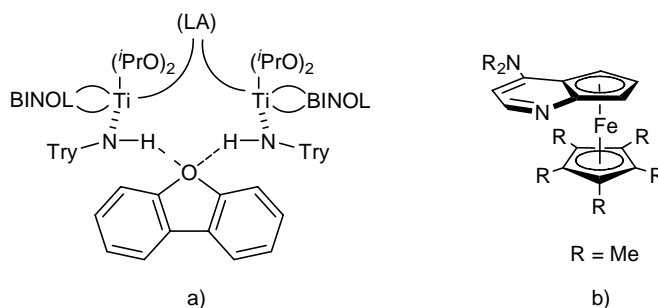


Figura 5. a) Diseño de un catalizador bimetálico quiral (ácido de Lewis bimetálico). b) Diseño de un catalizador quiral (Base de Lewis) basado en DMAP.

Por otra parte, la enorme utilidad sintética de la base de Lewis DMAP (4-*N,N'*-dimetilaminopiridina) ha llevado a desarrollar *heterociclos con quiralidad planar*. El diseño exige coordinar el ligando aquiral a una subestructura metálica para configurar un areno complejo de estructura *sandwich*. El concepto ha sido desarrollado por el grupo de Fu.²¹ En la figura 5b se ha representado un tipo de catalizador que satisface este concepto. La eficacia catalítica de este compuesto se ha verificado en las reacciones de adición de aminas a cetenas,^{22a} con buenas enantioselectividades, y en la síntesis de Staudinger de *cis*- y *trans*- β -lactamas altamente sustituidas.²²

²¹ Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412.

²² Hodons, B. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10006. b) Hodons, G. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578. c) Lee, E. C.; Hodons, G. D.; Bergin, E.; Shi, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11586.

En la última década, muchos de estos conceptos se han trasladado, sin solución de continuidad, al campo de la Organocatálisis.²³ Esta supone, simplemente, la no utilización del metal y la sustitución del papel de éste por otros grupos interactivos no metálicos que mimetizan el papel de las enzimas no metaladas en las biotransformaciones. Se utilizan para ello pequeñas moléculas (no bio-polímeros) que catalizan determinadas transformaciones, pero ni el tamaño de estas moléculas, ni la complejidad de las transformaciones limitan las fronteras entre la organocatálisis y la biocatálisis. La salvedad reside en el origen del catalizador. En organocatálisis se utilizan productos de síntesis (manipulados químicamente), mientras que en biocatálisis se manejan enzimas naturales pero también, y esto es lo más importante, variantes obtenidas por mutagénesis.²⁴ Muchas aldolasas,²⁵ lipasas,²⁶ monooxigenasas,²⁷ etc. han sido modificadas mediante evolución dirigida (*in vitro*) utilizando técnicas recombinantes que, junto con la puesta a punto de métodos de *High Throughput Screening* de la enantioselectividad, han permitido el desarrollo de un gran número de herramientas enzimáticas que mejoran la selectividad de sustrato, la eficacia y la enantioselectividad de productos en la síntesis asimétrica.²⁸ Algunas variantes han sido seleccionadas para su escalado en procesos sintéticos²⁹ y muchas de estas enzimas se han comercializado.

El desarrollo de la organocatálisis en la última década está siendo exponencial y los conceptos desarrollados en la Química Organometálica y en la biocatálisis se han puesto al servicio de un gran número de transformaciones y procesos cascada, algunos nuevos y otros ya desarrollados con las otras metodologías. Al igual que ocurre en el

²³ a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I. (Ed). Wiley VCH; Weinheim, **2007**. c) *Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Berherset, A.; Gröger, H.; VCH; Weinheim, **2005**. Otros Reviews generales en organocatálisis: d) Hayashi, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 464. e) Jiang, H. F.; Wang, Y. G.; Liu, H. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1513. f) Dalko, P. I. en *The McGraw-Hill 2003 Yearbook*; McGraw-Hill; New York, **2003**, pp312. g) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.

²⁴ a) Reetz, M. T.; Zonta, A.; Scimossek, K.; Liebeton, K.; Jaeger, K.-E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2830. b) *Directed Enzyme Evolution; Screening a Selection Methods* v.230, Arnold, F.H.; Georgians, G. (Eds); Humana Press; New Jersey, **2003**.

²⁵ a) Barbas, L. F.; Wang, Y.-F.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2013. b) Liu, J.; Hsu, C.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2439.

²⁶ Reetz, M. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5716.

²⁷ a) Reetz, M. T.; Brunner, B.; Sneider, T.; Schulz, F.; Clouthies, C. M.; Kayser, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075. b) Reetz, M. T.; Daligault, F.; Brunner, B.; Hinrichs, H.; Deage, A. *Angew. Chem Int. Ed.* **2004**, *43*, 4078.

²⁸ Reetz, M. T.; Wang, L.-W.; Bocola, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1236.

²⁹ Greenberg, W. A.; Varvak, L.-W.; Hanson, S. R.; Wong, K.; Huang, H.; Chen, P.; Barc, M. T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5788.

diseño de los complejos organometálicos y en el mecanismo que desarrollan las enzimas para catalizar las biotransformaciones, las moléculas orgánicas pueden activar los centros pro-nucleófilos o pro-electrófilos de un reactivo, o ejercer un efecto cooperativo y sinérgico para la reacción entre dos reactivos de carácter complementario.

Las ureas y tioureas quirales ejercen el papel de doble donación de enlace de hidrógeno para los pares de electrones sin compartir del átomo de oxígeno carbonílico o del átomo de nitrógeno de una imina; Jacobsen descubrió su eficacia catalítica en las reacciones de Strecker,^{30a} Mannich^{30b} y aza-Baylis-Hillman. Otros catalizadores más simples fueron también desarrollados por Jacobsen³¹ con excelentes resultados (hasta 95 % ee) en la síntesis asimétrica de Pictet-Spengler^{31a} y nitro-Mannich.^{31b}

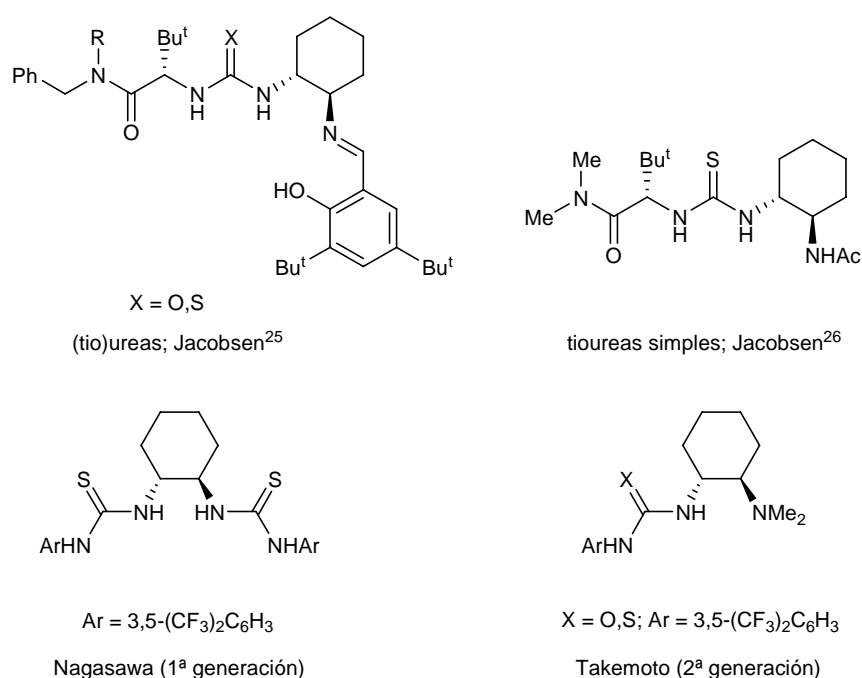


Figura 6. Ureas y tioureas quirales de primera (simples) y segunda (bifuncionales) generación.

El grupo de Nagasawa³² ha utilizado tioureas de simetría C_2 en la reacción de Baylis-Hillman mediada por DMAP (40 mol%), entre aldehídos alifáticos y ciclohexanona (hasta 90 % ee) -figura 6-.

Recientemente el diseño de catalizadores basados en ureas y tioureas ha añadido un segundo centro (base de Brønsted) para desarrollar el concepto de bifuncionalidad y

³⁰ a) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012. b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.

³¹ a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558. b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

³² Sohtome, Y.; Tanatani, A.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589.

mimetizar el papel de las enzimas activando simultáneamente el centro aceptor y el pronucleófilo, conservando otros rasgos importantes que pueden ser modulados, como la naturaleza del resto aromático y la estructura de la plantilla quiral. En la figura 6 se muestra alguno de estos primeros catalizadores (2ª generación) que se han aplicado, con excelentes resultados (baja carga de catalizador, 5 mol%, y hasta 95 % ee), a la adición conjugada de malonatos a imidas α,β -insaturadas³³ y en la nitro-Mannich de *N*-fosforil^{33b} y *N*-Boc-iminas.^{33c} Berkessel³⁴ también ha aplicado este tipo de catalizadores a la resolución cinética dinámica (DKR) de azlactonas con alcohol alílico (hasta 72 % ee). Otras ureas y tioureas que incorporan la quiralidad y funcionalidad de dihidroquinidina y de otros alcaloides de la cinchona, han sido evaluados en la adición de nitrometano a chalcona.³⁵ En estos estudios se ha puesto de relieve que la estereoquímica relativa de los estereocentros que soportan el átomo de nitrógeno coordinativo y el grupo de NH-CO(S)-NH es crucial para expresar el efecto sinérgico de las dos funciones activas del catalizador.

El concepto de *bifuncionalidad* (LA-LB) del catalizador para las reacciones de adición nucleófila (Michael, Mannich, Strecker, aza-Morita-Baylis-Hillman y otras), ha llevado al grupo de Sasai a desarrollar otros esqueletos basados en BINOL-aminas (fosfinas)³⁶ que ha dado buenos resultados en la reacción aza-MBH de toliliminas y enonas (hasta 92 % ee).

La estrategia de reconducir los efectos de la doble funcionalidad ácido-base del catalizador, utilizando una base aquiral y un disolvente (ácido de Brønsted) quiral ha sido aplicada a la reacción aza-MBH por el grupo de Leitner.³⁷ En este caso el zwitterión que se postula como intermedio de la reacción de aza-MBH (figura 7) se estabiliza con el anión de un disolvente (líquido iónico quiral) que contiene adicionalmente un ácido de Brønsted (enlace de hidrógeno).

³³ a) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032. b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625. c) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1.

³⁴ Berkessel, A.; Cleemann, F.; Mukherjee, S.; Müller, T. N.; Lex, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807.

³⁵ Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

³⁶ Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Synlett* **2006**, *5*, 761.

³⁷ Eausepohl, R.; Buskens, P.; Kleinen, J.; Brukmann, A.; Lehmann, C. W.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3689.

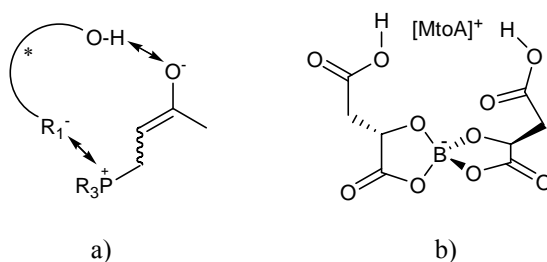


Figura 7. a) Estabilización del intermedio de la reacción de aza-Baylis-Hillman con el anión quiral de un líquido iónico. b) Estructura del líquido iónico, dimalatoborato de metiltrioctilamonio (MtoA)⁺.

La estructura de este líquido iónico es la de un borato derivado del ácido málico, el dimalatoborato de trietiloctilamonio (figura 7b), y el exceso enantiomérico (hasta un 84 % ee) es comparable al observado con el catalizador de Sasai.³¹ Este resultado es pionero en cuanto al nivel de stereocontrol que se consigue y señala un camino importante para el desarrollo de nuevas tecnologías basadas en líquidos iónicos multifuncionales.^{38,39,40}

El concepto de protón quiral asociado a la catálisis inducida por determinados dioles como el TADDOL¹⁶ (figura 3a) se ha verificado en la reacción Diels-Alder y hetero-Diels-Alder. En la primera síntesis enantioselectiva de 4H-piran-4-onas usando el dieno de Danishefsky y benzaldehído se utilizó TADDOL como activador del benzaldehído mediante enlace de hidrógeno.⁴¹ En este caso se ha demostrado que la coordinación por enlace de hidrógeno del aldehído determina un alto grado de asincronía en el proceso concertado, con la consiguiente separación de cargas en el estado de transición. La reacción puede ser clasificada como una catálisis inducida por un ácido de Brønsted.

Otras reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted quirales son las reducciones de iminas, quinolinas y la aminación reductora de aldehídos usando dihidropiridinas como reactivo (véase 1.3).⁴² En esta reacción la imina es activada por protonación

³⁸ a) Wassersheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772. b) *Ionic Liquids in Synthesis*; Wassersheid, P.; Welton, T.; Wiley-VCH; Weinheim, **2003**.

³⁹ Reviews recientes sobre líquidos iónicos quirales (CILs): a) Baudeguin, C.; Brégeon, D.; Levillain, J.; Guillen, F.; Plaquevent, I.-C.; Gaumont, A.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3921. b) Ding, J.; Armstrong, D. W. *Chirality* **2005**, *17*, 281.

⁴⁰ a) Pegot, B.; Vo-Thanh, G.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6425. b) Ding, J.; Desikan, V.; Han, X.; Xiao, T. L.; Ding, R.; Jenks, W. S.; Armstrong, D. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 335.

⁴¹ Zhang, X.; Du, H.; Wang, Z.; Wu, Y.-D. Ding, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2862.

⁴² a) Rueping, M.; Thieismann, T.; Antonchick, A. P. *Synlett* **2006**, *7*, 1071. b) Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Thieismann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.

mediante el ácido de Brönsted y subsiguientemente se transfiere el hidrógeno desde la dihidropiridina (p. ej. el éster de Hantzsch, HE).

Los derivados fosforilados del BINOL (figura 8) se han ensayado con éxito en la reducción de quinolinas (hasta 99 % ee) para la síntesis de alcaloides y se ha propuesto un mecanismo en el que el ácido de Brönsted asiste dos procesos consecutivos (cascada) de transferencia de hidrogeno.^{42b}

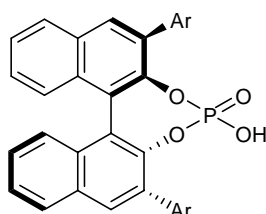


Figura 8. BINOL-fosfatos (ácidos de Brönsted quirales) para la reducción catalítica de iminas y análogos con HE.

Hasta la fecha no se han desarrollado procesos organocatalíticos basados en este concepto para la reducción de cetonas con HE, sin embargo, un concepto alternativo asociado a la formación directa de iminio y enamino derivados de los sustratos ha sido desarrollado eficazmente, tanto en la reducción de aldehídos α,β -insaturados como en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono en las que participan compuestos carbonílicos. En todas estas reacciones el catalizador (una amina secundaria) genera un sustrato reactivo modificando los requerimientos electrónicos y orbitálicos del sistema reaccionante. El concepto, denominado *catálisis covalente* ha permitido desarrollar con éxito reacciones aldólicas y similares, Diels-Alder y hetero-Diels-Alder, así como procesos de reducción. Los catalizadores de MacMillan⁴³ (figura 9) han permitido la reducción de aldehídos α,β -insaturados mediante el HE, vía la formación reversible de un iminio derivado del aldehído.

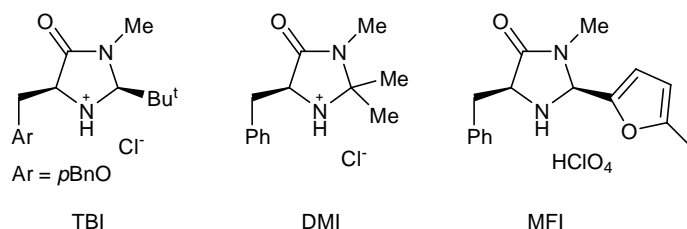


Figura 9. Catalizadores de MacMillan para reacciones de adición y cicloadición de aldehídos α,β -insaturados y enonas.

⁴³ Ahrendt, K. A.; Borths, C. I.; MacMillan D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

Tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos fueron satisfactorios (conversión > 80%, hasta 97% ee)⁴⁴ a causa de una isomerización *Z/E* que cinéticamente se dirige a la transformación selectiva del sustrato *E* (transformación cinética dinámica, DKT). El catalizador TBI cataliza eficientemente la reacción cascada entre aldehídos α,β -insaturados y sililoxifuranos e indoles (adición 1,4-ciclación) que conduce a butenolidas e indonil-derivados, respectivamente.⁴⁵ El análogo DMI ha sido muy eficaz en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre nitronas y aldehídos α,β -insaturados⁴⁶, alquilación de pirroles con olefinas (aldehídos α,β -insaturados)⁴⁷ y α -cloración de aldehídos.⁴⁸ Las reacciones de Diels-Alder entre ciclopentadieno y 4-hexen-3-ona no tuvieron éxito en presencia de DMI o TBI, sin embargo, la amina MFI permitió el desarrollo de una catálisis eficaz (rendimiento 89 %, *endo:exo* 25:1, 90% ee).⁴⁹ Recientemente Houk ha racionalizado estos sorprendentes resultados sobre la base de cálculos DFT a nivel B3LYP/6-31G(d).⁵⁰

La catálisis iminio-enamina ha sido pionera en el desarrollo de la organocatálisis. Inspirada en el funcionamiento de las aldolasas (clase I) ha potenciado el campo de la síntesis asimétrica utilizando catalizadores muy sencillos como prolina y bioisósteros de este *template*, para diferentes reacciones íntimamente relacionadas: aldólica intermolecular, aldólica intramolecular, Mannich, Michael, α -aminación de aldehídos y α -alquilación de aldehídos. El tema ha sido objeto de sucesivas revisiones.⁵¹ El mecanismo que se propone (esquema 2) basado en prolina, ha sido contrastado por diferentes experimentos, correlación lineal de enantioselectividad de prolina y productos, realización de experimentos con agua enriquecida de ¹⁸O y cálculos teóricos.

⁴⁴ a) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660. b) Yang, J. W.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Vignola, N.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.

⁴⁵ a) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192. b) Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-G.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5482.

⁴⁶ Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874.

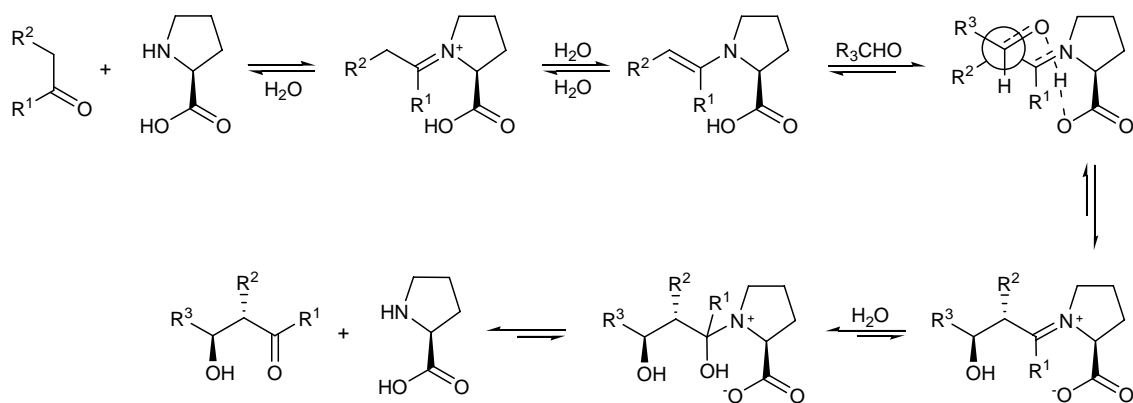
⁴⁷ Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.

⁴⁸ Brochu, M. P.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108.

⁴⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.

⁵⁰ Gordillo, R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3543.

⁵¹ a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580.



Esquema 2. Mecanismo propuesto para la reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina.

En apoyo de este mecanismo figuran algunos ensayos, por ejemplo, los aminoácidos sencillos (aminas primarias) no catalizan la reacción, pero tampoco lo hace la *N*-metilprolina, ni otros aminoácidos heterocíclicos como el ácido azetidincarboxílico y el ácido pipercolínico. Esto último parece relacionado con la dificultad de formación de las enaminas derivadas de piperidinas en comparación con las derivadas de pirrolidinas.⁵² El origen de la enantioselectividad, así como los estudios teóricos sobre el mecanismo y la reactividad del sistema implicando intermedios iminio-enamino, han sido realizados por Houk⁵³ y List.⁵⁴ El desarrollo de sistemas prolina-aminas, bioisómeros de prolina, ha sido revisado por Yamamoto,⁵⁵ resaltando la importancia del pKa de la amina en la actividad catalítica, basada en las etapas reversibles que se han recogido en el esquema 2.

1.2. ALQUILACIÓN ASIMÉTRICA DE ALDEHÍDOS CON COMPUESTOS ORGANOZÍNCICOS.

La adición de compuestos organozíncicos a compuestos carbonílicos proquirales constituye una poderosa herramienta para la preparación de alcoholes (secundarios y

⁵² Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.

⁵³ a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, K. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.

⁵⁴ a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16. b) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5839.

⁵⁵ Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570.

terciarios) permitiendo al mismo tiempo la creación de su esqueleto carbonado.^{56,57,58,59,60,61}

La síntesis de alcoholes ópticamente puros es siempre interesante pues constituyen el esqueleto de multitud de productos naturales y de síntesis (fármacos, cosméticos, agroquímicos, etc) y además son valiosos *building blocks* en síntesis orgánica.

Sin embargo, los compuestos dialquilzíncicos se adicionan muy lentamente a aldehídos (y más lentamente aún a cetonas), por lo que la utilidad sintética de estos compuestos quedó reducida a unos pocos ejemplos hasta que Mukaiyama, en 1978, realiza la primera adición de Et₂Zn a aldehídos, usando un ligando tipo β -aminoalcohol derivado de prolina.^{62,63} Pese a que no se observó estereoselección, este descubrimiento abrió las puertas al desarrollo de otros ligandos quirales en los años siguientes.

En 1984, Oguni y Omi^{64,65} realizaron la primera adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído (49% ee) empleando un ligando derivado de (*S*)-leucinol, y encontraron el primer caso de *amplificación asimétrica*.^{66,67,68} En 1986, Noyori preparó un ligando quiral ((-)-DAIB) altamente enantioselectivo, derivado de alcanfor (98% ee). Noyori⁷² y otros estudiaron el mecanismo de esta reacción, y en la actualidad está aceptado que la especie catalítica activa es un alcóxido de zinc tricoordinado con el átomo metálico unido a O, N y un resto alquilo (esquema 3), aunque esta especie no es capaz de alquilar el aldehído, siendo necesario otro equivalente de dialquilzinc para que se produzca la reacción.

⁵⁶ Evans, D. A.; *Science* **1988**, *240*, 420.

⁵⁷ Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49.

⁵⁸ Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.

⁵⁹ Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117.

⁶⁰ Soai, K.; Shibata, T. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N. ; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds); Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. 2, pp 911-922.

⁶¹ Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371.

⁶² Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 601.

⁶³ Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1455.

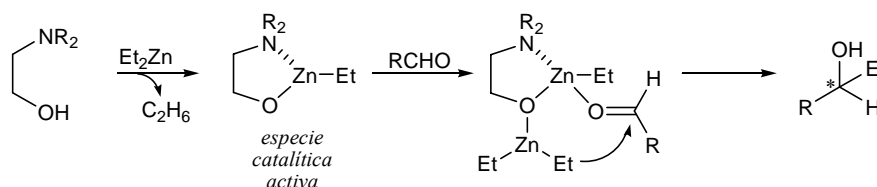
⁶⁴ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.

⁶⁵ Oguni, N.; Omi, T.; Yamamoto, Y.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 841.

⁶⁶ Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877.

⁶⁷ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

⁶⁸ Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028.



Esquema 3. Mecanismo simplificado de la adición de dietilzinc a aldehídos catalizada por aminoalcoholes.

Desde entonces se han desarrollado multitud de sistemas catalíticos para llevar a cabo esta reacción, que se convirtió en una referencia ($R=Ph$) para evaluar la eficiencia catalítica y la estereoselectividad de los ligandos quirales sintetizados.

La mayoría de estos ligandos son derivados de aminoalcoholes, generalmente β -aminoalcoholes, y en su diseño se han ido aplicando los conceptos conocidos de la Química Organometálica.

De todos estos, el mencionado (-)-DAIB (figura 10) de Noyori ha sido uno de los más empleados y estudiados.^{67,69,70,71,72} Sin embargo, pese a que el (-)-DAIB dio excelentes resultados, su uso se ha limitado a aldehídos aromáticos ya que con aldehídos alifáticos el exceso enantiomérico baja sensiblemente. En los últimos años, un ligando del DAIB modificado con un resto de morfolina (MIB, figura 10), ha dado muy buenos resultados en las reacciones de alquilación,⁷³ arilación⁷⁴ y alquenilación⁷⁵ de estos sustratos, tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.

Entre los β -aminoalcoholes más efectivos que se conocen se encuentran también los N,N -dialquilderivados de efedrina, como DBE, desarrollados por Soai,⁷⁶ que han demostrado ser altamente eficientes en la adición de distintos compuestos organozínicos a aldehídos aromáticos.

⁶⁹ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1994; Capítulo 5.

⁷⁰ Noyori, R.; Kawai, S.; Okada, S.; Kitamura, M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597.

⁷¹ Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128.

⁷² Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327.

⁷³ Nugent, W. A. *Chem. Comm.* **1999**, 1369.

⁷⁴ Kim, J. G.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175.

⁷⁵ Salvi, L.; Jeon, S.-J.; Fisher, E. L.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119.

⁷⁶ Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.

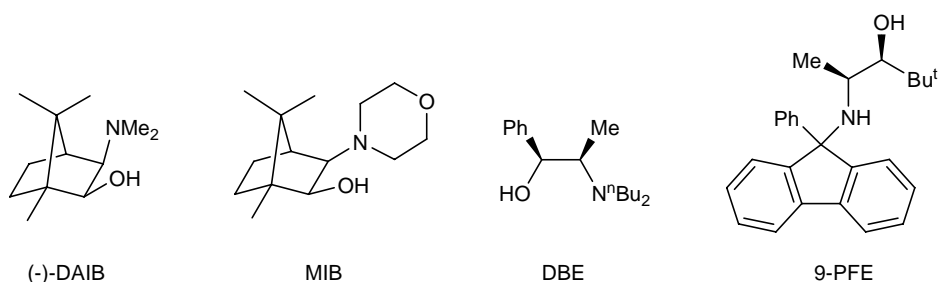


Figura 10. β -aminoalcoholes basados en isoborneol y otros análogos de efedrina.

Otros derivados de efedrina como 9-PFE, sintetizados por Paleo y col., han dado también excelentes resultados ($R_{\text{tos}} \leq 99\%$, $ee \leq 98\%$) en la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos.⁷⁷

En general, los β -aminoalcoholes empleados como ligandos en estas reacciones son estructuras en las que el átomo de nitrógeno no forma parte de ningún heterociclo, como los derivados de isoborneol, de efedrina o los derivados de los α -aminoácidos naturales. No obstante también se han preparado muchos aminoalcoholes con heterociclos nitrogenados (aziridina, azetidina, pirrolidina o piperidina).

Zwanenburg⁷⁸ ha preparado ligandos de esqueleto aziridina (figura 11a) que han dado muy buenos resultados (90-95% ee) en la reacción de dietilzinc y aldehídos aromáticos, alifáticos ramificados y alifáticos cíclicos, e incluso lineales (80% ee).

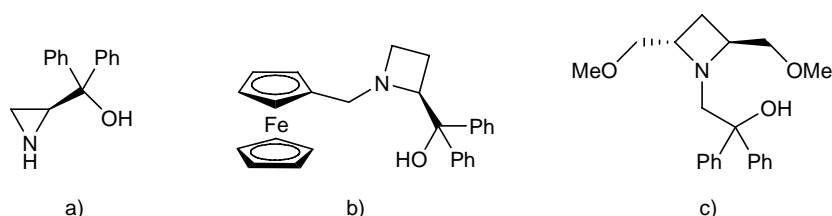


Figura 11. β -aminoalcoholes basados en aziridin-2-ilmetanol y azetidín-2-ilmetanol.

Wang y col.⁷⁹ han preparado un ligando derivado de azetidina, unido a un resto de ferroceno (figura 11b), que ha sido muy eficaz en reacciones de adición de dimetilzinc ($\leq 94\%$ ee), dietilzinc ($\leq 98\%$ ee), diarilzinc ($\leq 99\%$ ee) y dialquilzinc ($\leq 84\%$ ee) a aldehídos aromáticos. Los compuestos de diarilzinc fueron preparados

⁷⁷ Paleo, M. R.; Cabeza, I.; Sardina, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2108.

⁷⁸ Lawrence, C. F.; Nayak, S. K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Synlett* **1999**, 1571.

⁷⁹ Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 168.

in situ por transmetalación de los correspondientes ácidos arilborónicos como fuentes de arilo, y los alquínilzinc, fueron preparados *in situ* por desprotonación de fenilacetileno con dialquilzinc. Este catalizador fue muy eficaz en todos los casos a pesar de las diferencias de reactividad de los distintos reactivos ensayados ($\text{Me}_2\text{Zn} < \text{Et}_2\text{Zn} < \text{Ar}_2\text{Zn} < \text{alquínilzinc}$). También Shi y Jiang⁸⁰ han utilizado azetidinas quirales de simetría C_2 (figura 11) con buenos resultados para aldehídos aromáticos (86-93% ee).

Asimismo, se han diseñado ligandos quirales derivados de prolina (esqueleto de pirrolidina), como los descritos también por Soai (figura 12a).⁸¹ Este tipo de esqueletos ha sido muy empleado, ya que pueden obtenerse fácilmente a partir del aminoácido natural L-prolina. Soai obtuvo excesos enantioméricos elevados para la alquilación de aldehídos aromáticos y Zhao y col. han utilizado este ligando en la reacción de arilación.⁸² Otros esqueletos pirrolidínicos más evolucionados se incluyen en la figura 12.⁸³

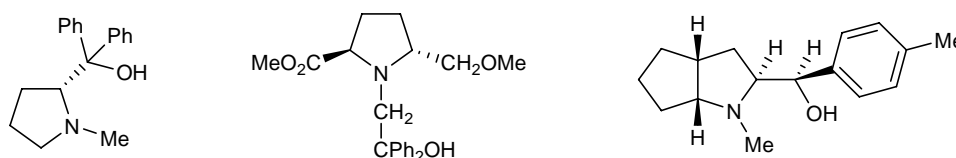


Figura 12. β -aminoalcoholes basados en L-prolina.

Entre los β -aminoalcoholes quirales con un átomo de nitrógeno que forma parte de un heterociclo aquiral, cabe destacar los ligandos sintetizados por Pericàs y col. a partir de óxido de (S)-trifeniletileno y piperidina (figura 13). Estos ligandos mostraron una elevada actividad catalítica y también enantioselectividad (92-98% ee) en la adición de dietilzinc a todo tipo de aldehídos.⁸⁴ También han sido evaluados en la reacción de arilación de aldehídos aromáticos para obtener diarilmetanoles ($\leq 99\%$ ee), que son la base de muchos medicamentos. En estas reacciones se han empleado mezclas de $\text{Ph}_2\text{Zn}/\text{Et}_2\text{Zn}$ como reactivos, que dieron mejores resultados que el difenilzinc. También se han llevado a cabo arilaciones sobre aldehídos alifáticos obteniéndose

⁸⁰ Shi, M.; Jiang, J.-K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1673.

⁸¹ Watanabe, M.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3125.

⁸² Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399.

⁸³ a) Shi, M.; Satoh, Y.; Makihara, T.; Masaki, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2109. b) Shi, M.; Satoh, Y.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2547. c) Wilken, J.; Gröger, H.; Kossejans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2761.

⁸⁴ Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J.-F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078.

enantioselectividades algo menores (60-97% ee).⁸⁵ El grupo de Pericàs también ha preparado catalizadores de este tipo soportados en resinas poliméricas,⁸⁶ obteniendo enantioselectividades y reactividades idénticas a las del ligando libre en la adición de dietilzinc a aldehídos. Estos catalizadores pueden ser reciclados y reutilizados hasta 5 veces sin pérdida de actividad y stereocontrol.

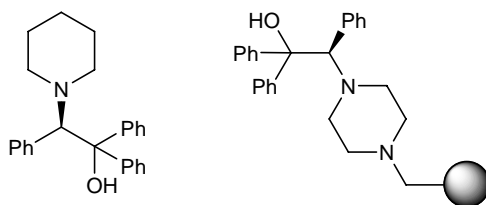


Figura 13. Ejemplo de β -(N-piperidinil)alcoholes y su equivalente soportado en matriz polimérica.

Recientemente, Cossy y col.⁸⁷ han desarrollado nuevos catalizadores con esqueleto piperidínico, obtenidos a partir de prolinol por expansión de anillo. Ligandos de simetría C_2 como 3,5-DHTBP (figura 14) han dado buenos resultados para la adición de dietilzinc a benzaldehído (91% ee) y heptanal (81% ee).

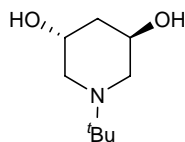


Figura 14. 3,5-DHTBP.

Otros aminoalcoholes incluyen derivados de carbohidratos,⁸⁸ que se han ensayado con éxito en reacciones de alquilación y alquilación de aldehídos aromáticos y alifáticos, así como derivados de binaftilo,⁸⁹ con quiralidad axial; o de ferroceno, con quiralidad planar (figuras 15a, 15b y 15c, respectivamente).⁹⁰

⁸⁵ a) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532. b) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098.

⁸⁶ Castellanou, D.; Solà, L.; Jimeno, C.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 433.

⁸⁷ Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388.

⁸⁸ a) Yang, W. K.; Cho, B. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2947. b) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207.

⁸⁹ Vysocil, S.; Jaracz, S.; Smrcina, M.; Stícha, M.; Hanus, V.; Polásek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727.

⁹⁰ Nicolosi, G.; Patti, A.; Morrone, R.; Piatelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1639.

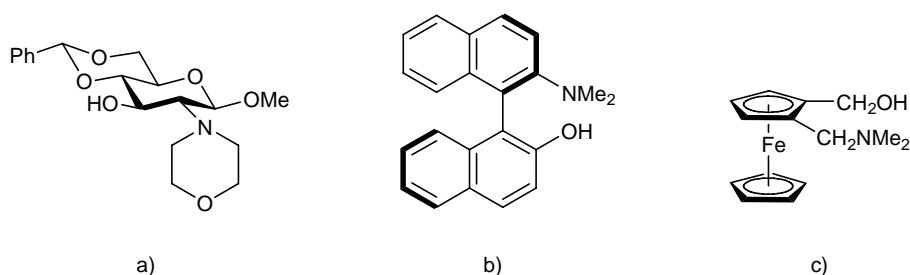


Figura 15. Ejemplos de ligandos basados en a) carbohidratos, b) binaftilo y c) ferroceno.

Relacionados con los aminoalcoholes, se han probado también iminoalcoholes,⁹¹ piridinil-alcoholes⁹² y oxazolininas (figura 16).⁹³

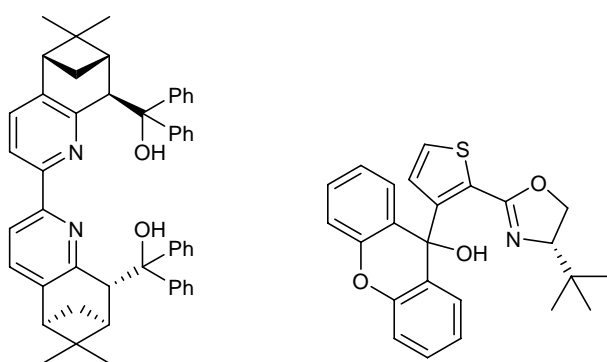


Figura 16. Ejemplos de estructuras N/O (iminoalcoholes).

Todos los ligandos de esqueleto β -aminoalcohol son ligandos bifuncionales, capaces de activar el compuesto carbonílico (por medio del átomo de Zn) y el reactivo organozíncico (por coordinación a la base de Lewis). Sin embargo ambos restos (ácido y base de Lewis) son muy interdependientes al estar directamente unidos a través de un único enlace (figura 17a). Una estrategia novedosa ha consistido en separar ambas funciones para poder optimizar cada sitio de activación independientemente, mejorando así la reactividad y enantioselectividad de las especies catalíticas. En este sentido, los catalizadores de tipo salen, como el representado en la figura 17b, son especialmente privilegiados por conseguir una buena separación del resto ácido de Lewis y la base de Lewis (anclada al anillo aromático). Kozlowski y col. han probado estos ligandos tipo salen con distintas aminas como bases de Lewis, siendo la morfolina la que dio mejores

⁹¹ Fennie, M. W.; DiMauro, E. F.; O'Brien, E. M.; Annamalai, V.; Kozlowski, M. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6249.

⁹² Chen, Y.-J.; Lin, R.-X.; Chen, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3561.

⁹³ Cozzi, P. G.; Locatelli, M. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 208.

resultados (conversión cuantitativa) en la adición de dietilzinc a benzaldehído y otros aldehídos aromáticos y alifáticos (69-91% ee).⁹¹

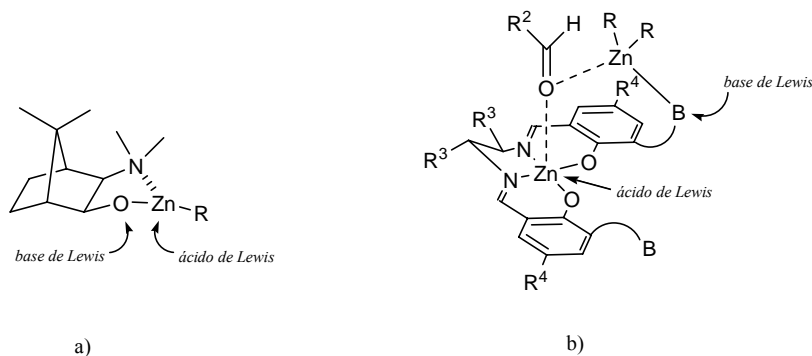


Figura 17. Bifuncionalidad (BLA) en el diseño de catalizadores organometálicos.

Además de ligandos de tipo aminoalcohol (o iminoalcohol) se han desarrollado otros muchos tipos estructurales: aminotioles,⁹⁴ diamino-disulfuros,⁹⁵ diamino-diselenuros,⁹⁶ diaminas⁹⁷ o diaminodioles derivados de TADDOL y BINOL, algunos con simetría C_2 (figura 18).

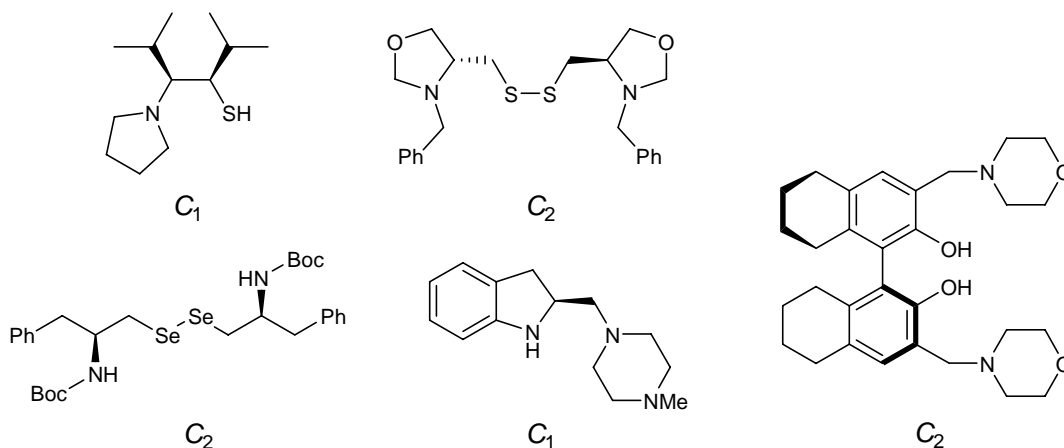


Figura 18. Ejemplos de ligandos N/S; N/S-S/N; N/Se-Se/N; N/N y N/O.

De ellos, el derivado de BINOL es un ligando interesante que presenta quiralidad axial. Recientemente, Pu⁹⁸ ha preparado ligandos bifuncionales de este tipo (en realidad

⁹⁴ a) Kan, J.; Kim, D. S.; Kim, J. I. *Synlett* **1994**, 842. b) Tseng, S.-L.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 773.

⁹⁵ Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. Chem.* **2005**, *229*, 47.

⁹⁶ Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtkke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.

⁹⁷ Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165.

⁹⁸ Qin, Y.-C.; Liu, L.; Sabat, M.; Pu, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335.

derivados de (*S*)-H₈-BINOL), que han permitido la arilación de aldehídos aromáticos ($\leq 94\%$ ee), alifáticos ($\leq 98\%$ ee) y α,β -insaturados ($\leq 96\%$ ee), y la alquilación, en presencia de Ti(*i*PrO)₄, de arilaldehídos (83-97% ee).

Otros ligandos privilegiados que cabe destacar son los desarrollados por los grupos de Yus y Walsh (figura 19). Ambos autores han preparado un buen número de sulfonamidas quirales, tanto con simetría *C*₁ como *C*₂ y han obtenido excelentes resultados en la adición enantioselectiva de organozínicos a compuestos carbonílicos.

Estas reacciones se catalizan por Ti(IV),⁹⁹ que genera *in situ* un catalizador bifuncional bimetalico en la que un centro ácido de Lewis (Ti²) asiste otro centro ácido de Lewis reactivo (Ti¹) dando como resultado un Ti (Ti¹) cargado positivamente, pentacoordinado y altamente electrófilo, y otro (Ti²) cargado negativamente, hexacoordinado y altamente nucleófilo (figura 19). El primero activa el aldehído y el segundo el resto alquilo que se va a transferir.

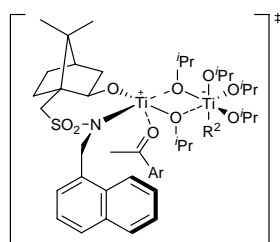


Figura 19. Catalizador de Yus di-Ti-sulfonamida.

La sulfonamida de Yus ha dado buenos resultados para aldehídos alifáticos, aunque algo peores para aromáticos.¹⁰⁰ Empleando la isoborneolsulfonamida (figura 20a) Yus y col. consiguieron la primera adición enantioselectiva a una cetona.^{99,101} Estos resultados fueron mejorados con la bis(hidroxisulfonamida) (figura 20b), de simetría *C*₂, que dio mayores enantioselectividades en la adición a cetonas, tanto de dialquilzinc^{102,103,104} como de arilzinc generado *in situ*,^{104,105} y en procesos de alquienilación y alquilación.¹⁰⁴ Muy recientemente, con otros ligandos de tipo

⁹⁹ Ramón, D. J.; Yus, M. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651.

¹⁰⁰ Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629

¹⁰¹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1239.

¹⁰² Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2291.

¹⁰³ Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284.

¹⁰⁴ Forrat, V. J.; Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431.

¹⁰⁵ Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1955.

sulfonamida y un resto de quinolina (figura 20c) se han alcanzado mejores selectividades ($\leq 96\%$ ee) en la alquilación de aldehídos.¹⁰⁶

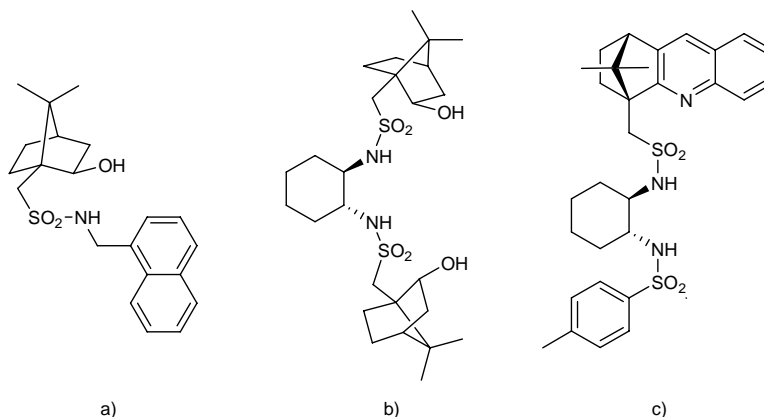


Figura 20. Ligandos de segunda generación basados en el catalizador de Yus.^{102,105,106}

Igualmente, Walsh y col. han obtenido excelentes resultados con el mismo ligando (figura 20a), reduciendo la carga de catalizador (2 mol%) en la adición de dimetilzinc, dietilzinc y dialquilzinc funcionalizados,¹⁰⁷ para la reacción con aldehídos y cetonas aromáticas y conjugadas ($\leq 99\%$ ee).¹⁰⁸

Relacionados con los anteriores, García-Martínez¹⁰⁹ y col. han preparado diferentes hidroxiamidas quirales (figura 21) para llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (97% de conversión, 90% ee). Estas hidroxiamidas de simetría C_2 presentan la ventaja de su fácil obtención a partir de productos comerciales quirales provenientes de la *Chiral Pool* y la capacidad de hacer conservar al correspondiente catalizador alcóxido de zinc la ventajosa simetría C_2 .

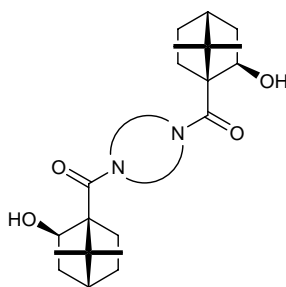


Figura 21. Catalizador de tipo hidroxicarboxamida con simetría C_2 .

¹⁰⁶ Martínez, R.; Zoli, L.; Cozzi, P. G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2600.

¹⁰⁷ Jeon, S.-J.; Li, H.; García, C.; LaRochelle L. K.; Walsh, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 448.

¹⁰⁸ Jeon, S.-J.; Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416.

¹⁰⁹ a) de las Casas Engel, T.; Lora Maroto B.; García Martínez, A.; de la Moya Cerero, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 646. b) de las Casas Engel, T.; Lora Maroto B.; García Martínez, A.; de la Moya Cerero, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2003.

En los últimos años muchos ligandos altamente enantioselectivos en fase homogénea han sido soportados en materiales poliméricos tales como dendrímeros, polímeros orgánicos o partículas de sílice inorgánicas, lo que permite una fácil recuperación y reutilización de los ligandos quirales.

Gau ha preparado polímeros con β -aminoalcoholes *N*-sulfonilados quirales (figura 22a) por copolimerización del monómero quiral con estireno y divinilbenceno, y ha obtenido buenos resultados (conversiones casi cuantitativas y 90-96% ee) en la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, reutilizando el catalizador nueve veces sin pérdida de enantioselectividad.¹¹⁰

Se han preparado también algunos dendrímeros con restos quirales de TADDOL o de efedrina (figura 22b). Estos polímeros se pueden recuperar fácilmente por filtración, y en el caso de las estructuras dendríméricas (figura 22b), han dado buenos resultados en la adición de distintos dialquízinc a aldehídos aromáticos (89-95% ee).¹¹¹

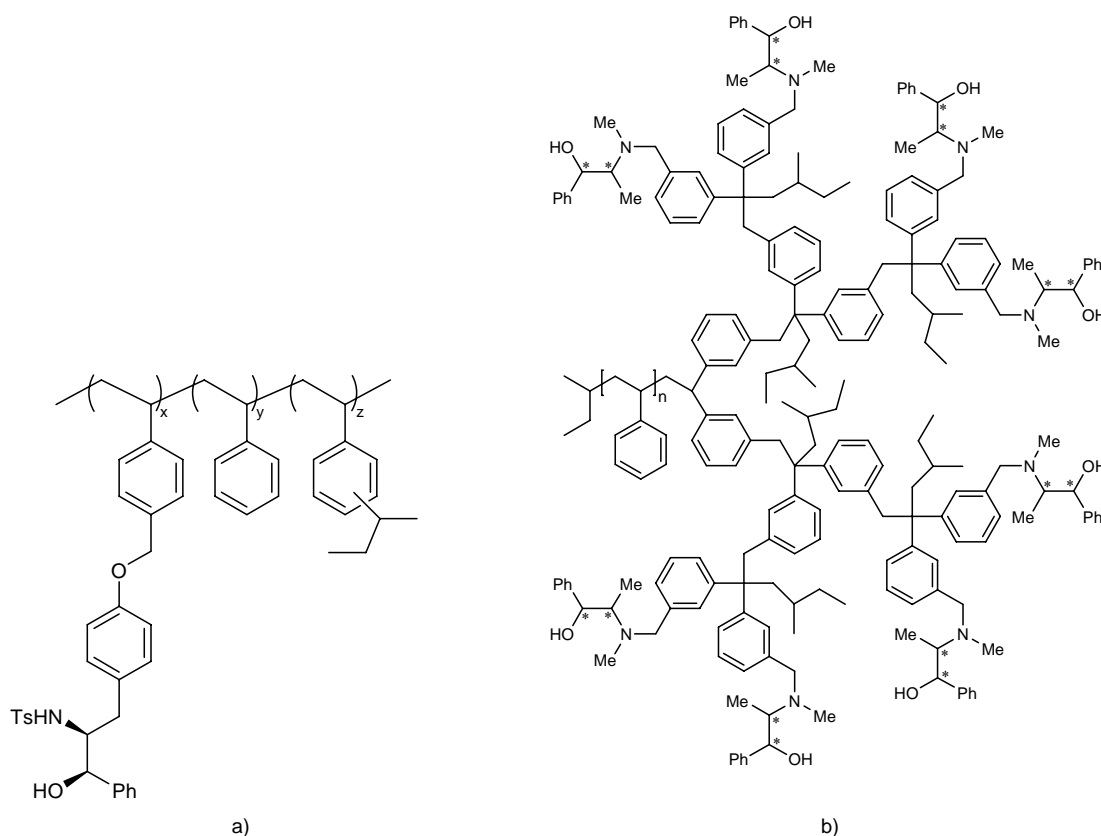


Figura 22. a) Ligandos soportados en fase sólida macroporosa b) Estructuras dendríméricas funcionalizadas con β -aminoalcoholes.

¹¹⁰ Chen, C.-A.; Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Polymer* **2008**, 49, 1512.

¹¹¹ El-Shehawey, A. A.; Sugiyama, K.; Hirao, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 425.

Con muchos de estos materiales poliméricos las reacciones se han desarrollado en sistemas de flujo continuo con resultados similares a los que ofrecen los ligandos libres. Hoy día se puede llevar a cabo la adición de compuestos organozíncicos sobre aldehídos aromáticos, alifáticos, α,β -insaturados, y sobre α -cetoésteres y cetonas, eligiendo el catalizador más adecuado de una extensa librería de estructuras muy diversas.

Por tanto, la adición de compuestos de zinc a carbonilos está resuelta a nivel empírico, pero aún permanecen oscuros algunos aspectos mecanísticos que afectan al diseño de los catalizadores. En este sentido, el análisis de la estereoselectividad con herramientas de cálculo cada vez más poderosas es un objetivo que permanece, ya que todavía no se han generalizado las premisas de Noyori.

1.3. REDUCCIÓN ENANTIOSELECTIVA DE CETONAS E IMINAS PROQUIRALES.

La reducción asimétrica de compuestos carbonílicos y de iminas constituye uno de los métodos más importantes para la preparación de alcoholes y aminas quirales, que constituyen el esqueleto de numerosos compuestos con actividad biológica, productos naturales, nuevos materiales, etc.

La reducción enantioselectiva de cetonas se ha llevado a cabo desde hace años mediante ligando quirales que modifican la estructura básica (aquiral) de los hidruros de boro y aluminio. Durante más de treinta años se han preparado numerosas mezclas de LiAlH_4 , NaBH_4 o $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ con 1,2-dioles, 1,2-aminoalcoholes y 1,2-diaminas para la reducción asimétrica de cetonas. Complejos como el agente BINAL-H desarrollado por Noyori en 1984¹¹² han dado muy buenos resultados en la reducción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (figura 23a). Igualmente, el desarrollado por Itsuno a partir del *gem*-difenilvalinol y $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, ha sido empleado en la reducción de cetonas¹¹³ con

¹¹² a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709. b) Noyori, R.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717.

¹¹³ a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315. b) Itsuno, S.; Hirao, A.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673. c) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469. d) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039.

rendimientos cuantitativos y excesos enantioméricos moderados (10-73%), y en la reducción semicatalítica de oximas (figura 23b).¹¹⁴

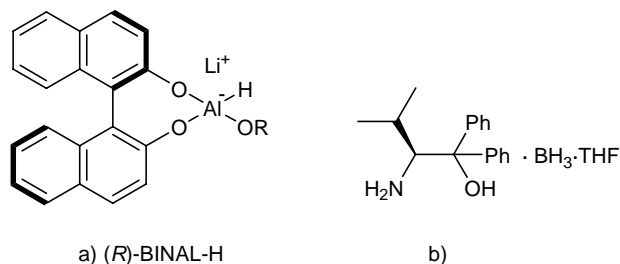


Figura 23. Agentes quirales para la transferencia estequiométrica de hidruro.
a) Reactivo de Noyori. b) Reactivo de Itsuno.

No obstante todos estos derivados de los hidruros de boro y aluminio se emplearon en cantidades, al menos, estequiométricas o subestequiométricas.

Corey, Bakshi y Shibata desarrollaron un método catalítico, en la reducción asimétrica de cetonas, utilizando el catalizador CBS¹¹⁵ (figura 24a), que pudo ser perfectamente caracterizado por ¹H y ¹¹B-RMN, IR y MS.

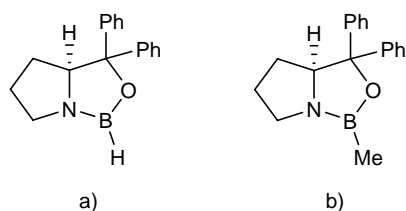
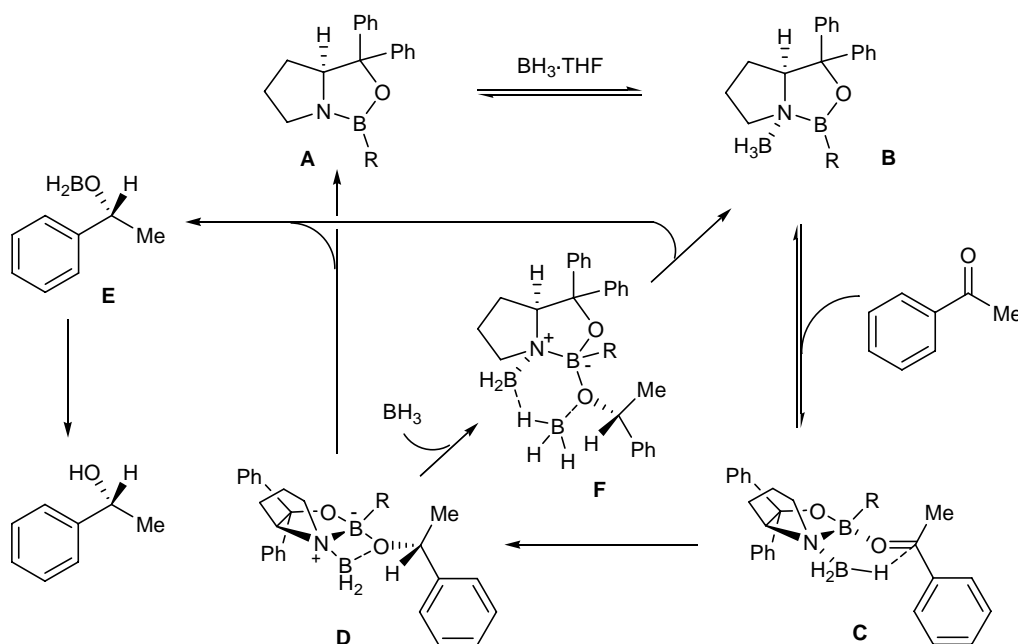


Figura 24. a) CBS y b) Me-CBS.

Corey y col. obtuvieron rendimientos cuantitativos y elevados excesos enantioméricos ($\leq 97\%$), empleando muy bajas cargas del catalizador quiral (hasta 2.5 mol%) y BH₃·THF como fuente de hidruro.

¹¹⁴ Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 395.

¹¹⁵ a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925. c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861. d) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209. e) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la reducción enantioselectiva de cetonas por oxazaborolidinas.

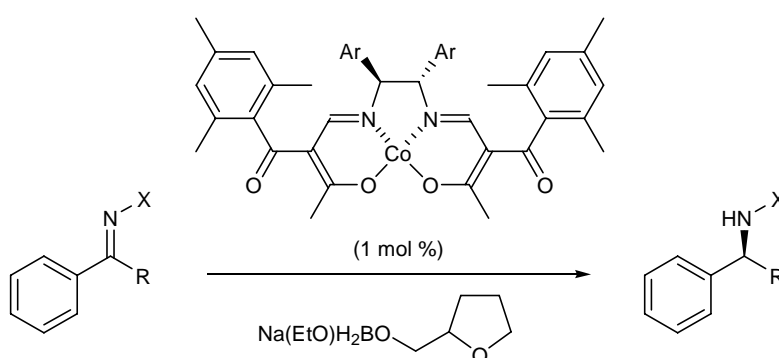
El mecanismo general propuesto por los autores implica la coordinación de BH_3 al N (base de Lewis) del catalizador, activando así el átomo de boro endocíclico (**B**) y facilitando la posterior coordinación de la cetona por su par de electrones más accesible estéricamente, **C**. Esta coordinación tiene lugar en *sin* respecto del borano coordinado y *anti* respecto del resto de pirrolidina del catalizador. Con esta coordinación se alinea el carbonilo electrófilo y el borano coordinado de forma que la transferencia del hidruro tiene lugar a través de un estado de transición de seis miembros, de forma altamente estereoselectiva. El complejo final, **D**, se disocia, bien por salida del borinato **E** para regenerar **A**, o bien por entrada de otra molécula de BH_3 formando un puente borano de seis miembros, **F**, que se disocia en el complejo **B** y el borinato **E** (esquema 4).

Más tarde se han desarrollado modificaciones del catalizador CBS para aumentar la estabilidad y facilitar su preparación. El CBS es sensible al aire y a la humedad y su preparación es difícil, frente a la fácil preparación y alta estabilidad del Me-CBS (figura 24b).

Los resultados obtenidos con estos catalizadores han sido muy buenos en cuanto a conversiones y enantioselectividades y se han utilizado en multitud de aplicaciones sintéticas: preparación de ligandos quirales, *building blocks*, compuestos bioactivos o productos naturales.^{4e}

También se han empleado, aunque en mucha menor extensión, en la reducción de iminas¹¹⁶ con buenos rendimientos pero moderados excesos enantioméricos, debido principalmente a la rápida isomerización Z-E de las iminas.

Con el fin de mejorar estos resultados se desarrollaron diferentes ligandos como fuente de quiralidad para las hidroborationes de iminas, sin que se consiguieran excesos enantioméricos elevados y siempre con cargas de catalizador elevadas, hasta que en 1987, Mukaiyama¹¹⁷ consiguió la primera hidroborcación altamente enantioselectiva, empleando un borohidruro modificado y un complejo quiral de Co(II) (esquema 5) en condiciones de reacción suaves. Mukaiyama redujo iminas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (hasta 98%) empleando bajas cargas de catalizador (1 mol%).



Esquema 5. Activación catalítica de boratos con complejos de Co(II) dialcoxi-diimina quirales.

Otra eficiente metodología desarrollada para la obtención de alcoholes y aminas quirales esta basada en la hidrogenación catalizada por complejos metálicos. Basados en el descubrimiento de los catalizadores de Rh(I)-fosfinas quirales de Knowles³ se desarrollaron una serie de sistemas catalíticos de complejos metálicos para llevar a cabo hidrogenaciones de cetonas y cetiminas.

En 1974 y 1975 tres grupos independientes, Boyle,¹¹⁸ Scorrano¹¹⁹ y Botteghi,¹²⁰ evaluaron la hidrogenación asimétrica de iminas empleando catalizadores de Rh y Ru, aunque obtuvieron bajos excesos enantioméricos. Sin embargo la reducción de cetonas no se pudo llevar a cabo por catalizadores organometálicos homogéneos hasta que Noyori, en 1995, desarrollara los complejos BINAP/diamina de Ru(II) –figura 25-.¹²¹

¹¹⁶ Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron; Asymmetry* **1992**, 3, 337.

¹¹⁷ Sugi, K. D.; Nagata, T.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 493.

¹¹⁸ Boyle, P. H.; Keating, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 375.

¹¹⁹ Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6.

¹²⁰ Botteghi, C.; Bianchi, M.; Benedetti, E.; Matteoli, U. *Chimia* **1975**, 29, 258.

¹²¹ Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2675.

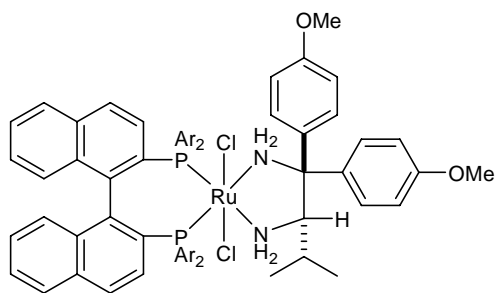


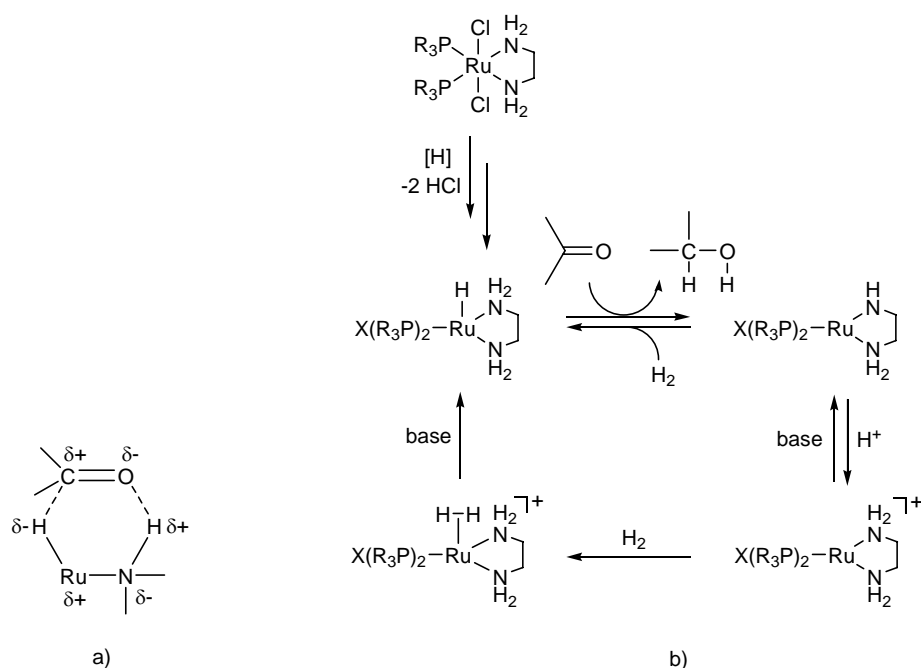
Figura 25. (S)-BINAP/(S)-DAIPEN-Ru(II).

Estos catalizadores permiten la hidrogenación de cetonas selectivamente (incluso en presencia de dobles enlaces) con altos excesos enantioméricos y cargas catalíticas muy pequeñas; por ejemplo, el complejo $[\text{RuCl}_2(\text{xylbinap})-(\text{daipen})]$ reduce acetofenona con rendimiento cuantitativo y 99% ee, con 0.001 mol % de catalizador, en 2-propanol y $^t\text{BuOK}$, y 8 atmósferas de H_2 .¹²²

La alta enantioselectividad ha sido atribuida a un mecanismo bifuncional no-clásico.¹²³ La hidrogenación supone la formación de una especie de hidruro de Ru que posee un ligando NH_2 . Ambos átomos de hidrógeno, el del hidruro Ru-H y el protón del grupo N-H son transferidos simultáneamente al carbonilo a través de un estado de transición pericíclico de seis miembros, formándose directamente el alcohol sin que exista un alcóxido metálico intermedio (esquema 6a). En este tipo de hidrogenaciones el metal y el ligando participan cooperativamente en la formación y ruptura de enlaces. La especie de RuH de 18 electrones reduce la cetona por el mecanismo pericíclico, y el complejo Ru-amida de 16 electrones reacciona directamente con H_2 ($[2+2]$) o en una reacción por pasos, asistida por un alcohol y una base, para regenerar el complejo RuH reductor (esquema 6b).

¹²² Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.

¹²³ a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2001**, *40*, 40. b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1493. c) Noyori, R.; Koizumi, M.; Ishii, D.; Ohkuma, T. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 227.



Esquema 6. a) Estado de transición pericíclico y b) Mecanismo bifuncional no-clásico para la hidrogenación de cetonas catalizadas por M-ligando.

La reducción de iminas también se ha llevado a cabo con algunos catalizadores muy efectivos. Las hidrogenaciones catalizadas por Ir son aceptadas como las más adecuadas para la síntesis de aminas enantiopuras. En 2006, Zhoy y col.¹²⁴ han desarrollado un nuevo catalizador de iridio (figura 26), que ha dado muy buenos resultados en la hidrogenación de distintas iminas aromáticas (conversiones cuantitativas, 90-97% ee) a presión H₂ (1 bar).

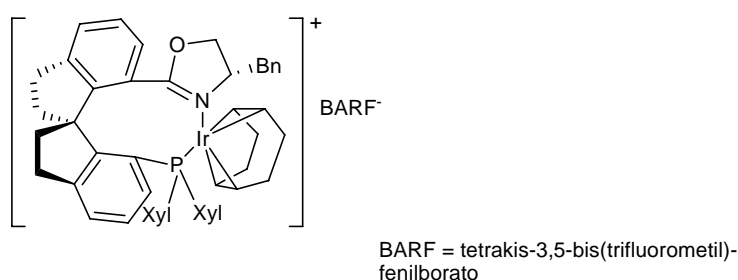


Figura 26. Catalizador de Zhoy.

También se han desarrollado procesos catalíticos y asimétricos de transferencia de hidrógeno en los que la fuente de hidrógeno no es la molécula de H₂, sino otra, típicamente 2-propanol o la mezcla HCOOH/Et₃N. Los catalizadores empleados son

¹²⁴ Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12886.

normalmente complejos de Ru o Rh como los complejos Ru(II)/NOBIN (figura 27a)¹²⁵ empleados en la reducción enantioselectiva de cetonas, o los complejos Rh(III)/TsCYDN (figura 27b)¹²⁶ que reducen una variedad de arilcetonas con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos ($\leq 99\%$ ee) empleando HCO_2H como fuente de hidrógeno, en agua y atmósfera de aire.

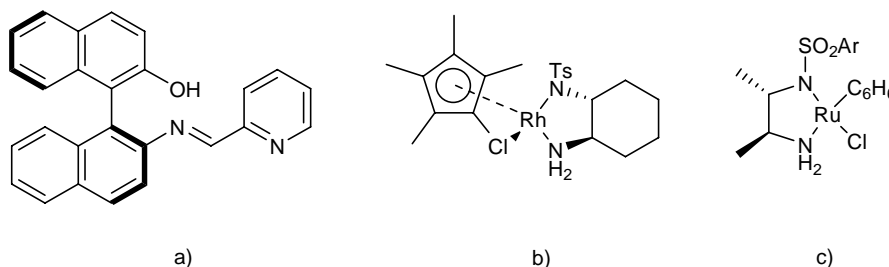
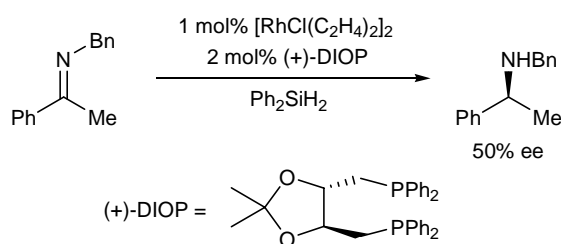


Figura 27. Ligandos y catalizadores descritos para la reducción enantioselectiva de cetonas e iminas.

Vedejs¹²⁷ emplea un catalizador de Ru desarrollado por Noyori, (figura 27c), en la hidrogenación enantioselectiva de distintas isoquinolinas sustituidas, con muy buenas enantioselectividades en algunos casos, aunque con rendimientos moderados.

La reducción de cetonas y cetiminas también ha sido efectiva utilizando silanos como agentes de transferencia de hidruro. Los trabajos pioneros corresponden a Kagan y col.¹²⁸ que publicaron el primer ejemplo enantioselectivo de hidrosililación de iminas, obteniendo un 50% de exceso enantiomérico en la reducción de *N*-(α -metilbenciliden)bencilamina (esquema 7).



Esquema 7

Desde entonces se han desarrollado otros catalizadores organometálicos más efectivos para la hidrosililación asimétrica de iminas, que han ido mejorando las

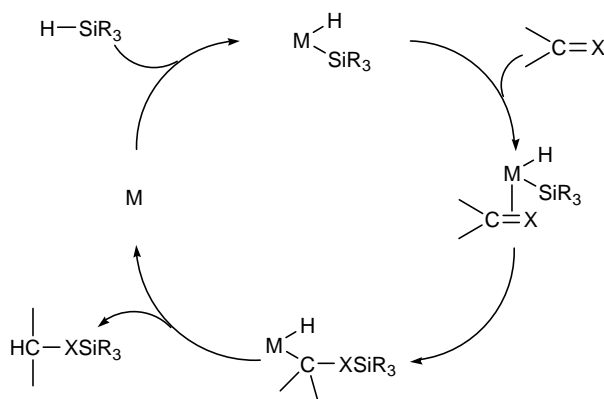
¹²⁵ Brunner, H.; Henning, F.; Weber, M *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 37.

¹²⁶ Wu, X.; Vinci, D.; Ikariya, T.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2005**, 4447.

¹²⁷ Vedejs, E.; Trapencieris, P.; Suna, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6725.

¹²⁸ Langlois, N.; Lang, T.-P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4865.

conversiones y enantioselectividades. El mecanismo es aún controvertido, sin embargo Ojima propone una primera adición oxidante del enlace Si-H por el metal, seguida de coordinación del sustrato, inserción del doble enlace en el enlace Si-M formando un hidruro de alquilmetal y eliminación reductora del producto para completar el ciclo catalítico (esquema 8).¹²⁹



Esquema 8. Mecanismo propuesto para la hidrosililación catalizada por metales de transición.

La hidrosililación asimétrica de cetonas es también una alternativa a la hidrogenación, ya que la alta afinidad del silicio por el oxígeno facilita este tipo de reacciones y se han desarrollado complejos de metales de transición como Ru, Rh, Ir, Ti, Cu, o Fe.

Lipshutz ha empleado un complejo de Cu(I)/DTBM/SEGPPOS (figura 28a), preparado *in situ* a partir de CuCl, Na^tBuO y el ligando quiral, con muy bajas cargas (hasta 0.05 mol %) en la hidrosililación de cetonas. Este complejo se ha aplicado a la síntesis de alcoholes no racémicos, intermediarios de síntesis de varios productos farmacéuticos, con elevados excesos enantioméricos (86-99%),¹³⁰ y también en la hidrosililación asimétrica de iminas con tetrametildisiloxano (TMDS), con excelentes conversiones y enantioselectividades (94-99% ee).¹³¹

¹²⁹ Ojima, I.; Hirai, K. *Asymmetric Hydrosilylation and Hydrocarbonylation* en *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Cap. 4, Morrison, J. D. (Ed). Academic Press, New York, 1985.

¹³⁰ Lipshutz, B. H.; Lower, A.; Kucejko, R. J.; Noson, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2969.

¹³¹ Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2228.

Buchwald ha probado titanocenos quirales como catalizadores para la hidrosililación de *N*-aril-iminas con polimetilhidrosiloxano (PHMS) como agente reductor (figura 28b).¹³²

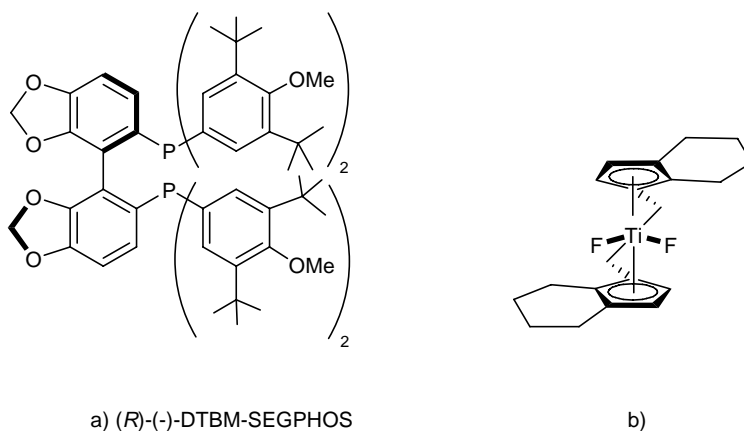


Figura 28. Ligandos y complejos descritos para la hidrosililación catalítica de cetonas e iminas.

Sin embargo, aunque se han desarrollado muchos sistemas catalíticos basados en complejos metálicos para la hidrogenación, y se ha establecido una metodología como la CBS para llevar a cabo hidroboraciones enantioselectivas, estos métodos no están exentos de problemas, como la recuperación del metal y la contaminación del producto (el límite máximo de metales en compuestos farmacéuticos no debe ser más alto de 10^{-3} ppm), el coste de los catalizadores o el propio coste del borano como agente reductor. En este sentido, en los últimos años se está viviendo un gran avance de los procesos organocatalíticos que ha permitido llevar a cabo reacciones de hidrosililación sin metales, activándose el silicio con bases de Lewis; o reducciones encaminadas a mimetizar los procesos biológicos, que emplean la dihidropiridina de Hantzsch como agente reductor, catalizadas por ácidos de Brønsted quirales;¹³³ o incluso hidrogenaciones catalíticas en ausencia de metales de transición.¹³⁴

Los organismos vivos emplean cofactores orgánicos de tipo dihidropiridina como la nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) en combinación con enzimas para catalizar las reducciones de iminas y cetonas (Figura 29).

¹³² a) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 713. b) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6344. c) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6784.

¹³³ Kagan, H. B. en *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures* Dalko, P. I. (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 391-401.

¹³⁴ Chase, P. A.; Welch, G. C.; Jurca, T.; Stephan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8050.

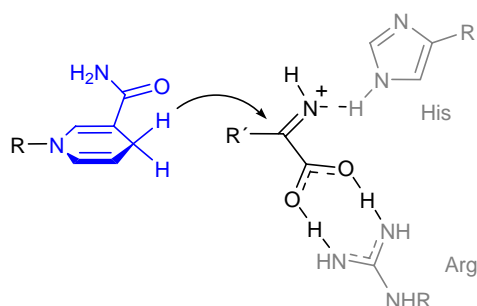
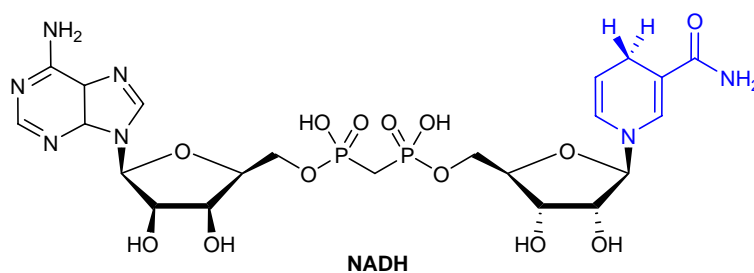
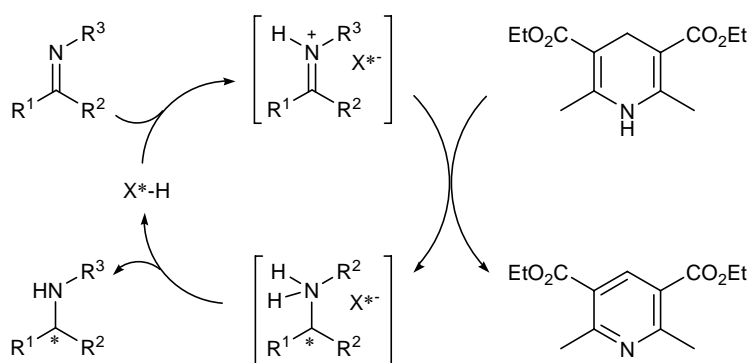


Figura 29

La estrategia para mimetizar este proceso altamente enantioselectivo consiste en utilizar un ácido de Brønsted quiral (como catalizador que mimetiza la función enzimática) y la dihidropiridina de Hantzsch (que mimetiza el NADH). Con esta estrategia se ha conseguido la reducción de iminas y de dobles enlaces, en enonas y aldehídos α,β -insaturados (esquema 9).¹³⁵



Esquema 9

Así, los grupos de List¹³⁶ y Rueping¹³⁷ emplearon un catalizador BINOL-fosfato como ácido quiral en la reducción enantioselectiva de iminas (80-98% ee) e iminas

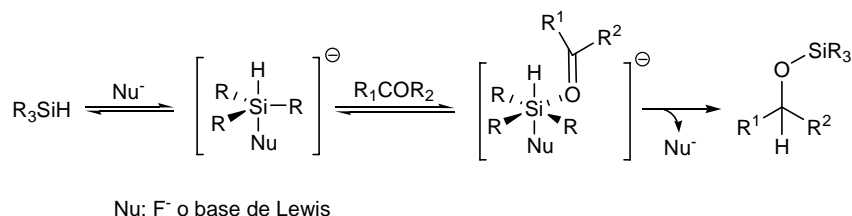
¹³⁵ a) Ouellet, S. G.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1327. b) Tuttle, J.B.; Ouellet, S. G.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.

¹³⁶ Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.

cíclicas (90-99% ee) en condiciones de reacción suaves, como se ha referido en el apartado 1.1 (figura 8).

Otra metodología que puede competir con la hidrogenación catalizada por metales consiste en la activación organocatalítica de silanos para la hidrosililación de iminas y cetonas.

Los silanos, R_3SiH , no son suficientemente nucleófilos para reaccionar con compuestos carbonílicos en reacciones de hidrosililación, sin embargo pueden ser activados fácilmente por coordinación con bases de Lewis quirales, anión fluoruro u otros nucleófilos. En estas condiciones se forman especies extracoordinadas (penta- o hexacoordinadas), más reactivas, que pueden a su vez coordinarse a los compuestos carbonílicos sobre los que tiene lugar la transferencia del hidruro (esquema 10).¹³⁸



Esquema 10. Mecanismo de la hidrosililación catalizada por nucleófilos.

Aunque se han usado algunas especies de Si hipervalente en Síntesis Orgánica, la mayoría de los ligandos empleados se unen covalentemente al silicio. Los trialcoxisilanos activados por KF o CsF, se han usado en la reducción de compuestos carbonílicos. Estas reacciones son quimioselectivas para el grupo carbonilo, reaccionando preferentemente aldehídos frente a cetonas y ésteres, en presencia de bromuros, grupos nitro u olefinas.¹³⁹

Sin embargo, los trialcoxisilanos se activan generalmente utilizando bases fuertes (OH⁻, RO⁻) y han sido sustituidos por otros silanos más reactivos como triclorosilano. Este puede activarse por bases de Lewis y ha sido muy utilizado ya que puede escalar a nivel industrial por su bajo coste y su facilidad de manipulación.

Desde que, en 1996, Kobayashi¹⁴⁰ empleara el sistema Cl_3SiH/DMF en la reducción de aldehídos, cetonas, iminas y en reacciones de aminación reductora, se han realizado muchos esfuerzos para transformar este sistema en catalítico y

¹³⁷ Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6751.

¹³⁸ Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C.; Young, J. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1371.

¹³⁹ Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reyé, C. *Tetrahedron* **1983**, 39, 989.

¹⁴⁰ Kobayashi, S.; Yasuda, M.; Hachiya, I. *Chem. Lett.* **1996**, 407.

enantioselectivo. Así, los grupos de Matsumura, Malkov y Sun han empleado diferentes bases de Lewis quirales para activar triclorosilano, obteniendo buenas conversiones y enantioselectividades en la reducción de cetonas e iminas.

La primera reducción enantioselectiva fue llevada a cabo por Matsumura, en 1999, utilizando cantidades catalíticas de *N*-formilpirrolidinas (figura 30) y obteniendo moderados excesos enantioméricos (51% ee en la reducción de cetonas y 66 % ee en la de iminas).^{141,142} Esta reacción fue además altamente quimioselectiva y en presencia de ambos sustratos solo las iminas se redujeron.

Más tarde, Malkov y col.^{143,144} emplearon bases de Lewis como las formamidas derivadas de valina, y otros aminoácidos conformacionalmente más flexibles que la prolina, obteniendo muy buenos resultados ($\leq 92\%$ ee) en la reducción de iminas aromáticas (figura 30).

El grupo de Sun ha empleado también formamidas derivadas de piperidina y piperazina (figura 30) en la activación de triclorosilano, obteniendo excelentes resultados en la reducción de iminas aromáticas, alifáticas y cetonas.^{145,146,147,148} No obstante, los resultados obtenidos para ambos tipos de catalizadores derivados de valina y derivados de piperidina o piperazina dan resultados opuestos en el sentido de la inducción asimétrica.

Posteriormente se ha encontrado que otras bases de Lewis son capaces de activar el silano de forma efectiva en ausencia de grupos formamida. Malkov y col. han empleado compuestos de piridina y oxazolina (figura 31a), que resultaron eficaces tanto en la reducción de iminas como de cetonas.¹⁴⁹ Matsumura¹⁵⁰ y Zhang¹⁵¹ emplearon derivados de picolinoilamidas (figura 31b), y Sun ha introducido las sulfinilamidas (figura 31c) como bases de Lewis y fuente de la quiralidad, que resultaron efectivas

¹⁴¹ Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7507.

¹⁴² Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Kanematsu, T.; Maki, T.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2525.

¹⁴³ Malkov, A. V.; Mariani, A.; MacDougall, K. N.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2004**, 6(13), 2253.

¹⁴⁴ Malkov, A. V.; Stončius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G.D.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 264.

¹⁴⁵ Wang, Z.; Ye, X.; Wey, S.; Wu, P.; Zhang, A.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 999-1001.

¹⁴⁶ Wang, Z.; Cheng, M.; Wu, P.; Wei, S.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3045.

¹⁴⁷ Wu, P.; Wang, Z.; Cheng, M.; Zhou, L.; Sun, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11304.

¹⁴⁸ Zhou, L.; Wang, Z.; Wei, S.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2977.

¹⁴⁹ Malkov, A. V.; Stewart Liddon, A. J. P.; Ramírez-Lopez, P.; Bendová, L.; Haigh, D.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1432.

¹⁵⁰ Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3751.

¹⁵¹ Zheng, H.; Deng, J.; Lin, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7934.

tanto en la reducción de *N*-arilcetiminas (< 92 % ee, en *S*-aminas),¹⁵² como en la de *N*-alquylcetiminas (< 99.6 % ee, en *R*-aminas).^{152,153}

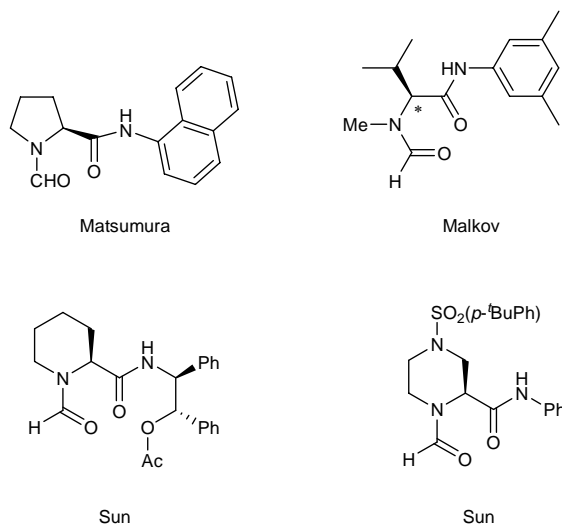
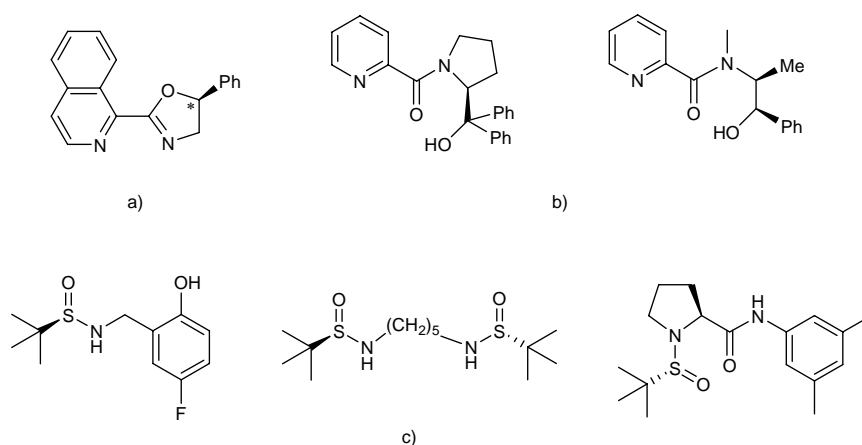


Figura 30. Bases de Lewis eficaces en la hidrosililación de iminas y cetonas.

Recientemente, Malkov y col. han modificado los catalizadores derivados de valina, con el fin de evitar algunos de los inconvenientes de la organocatálisis homogénea, como la recuperación del catalizador, preparando ligandos etiquetados con una cola fluorada (*tagged*) (figura 32a), que se separan por extracción en fase sólida (FluoroFlash);¹⁵⁴ y otros que se anclan a una matriz de polipropileno poroso (figura 32b).¹⁵⁵



Figuras 31. Bases de Lewis descritas para la activación catalítica de silanos en la hidrosililación de cetiminas y cetonas.

¹⁵² Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2006**, 8(25), 5913.

¹⁵³ Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L.; Sun, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8789.

¹⁵⁴ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1315.

¹⁵⁵ Malkov, A. V.; Figlus, M.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3985.

Ambos catalizadores mantienen su actividad después de recuperarse y pueden ser reutilizados en varios ciclos. No obstante, los excesos enantioméricos obtenidos con estos catalizadores anclados o etiquetados son generalmente menores que los de los ligandos “libres”.

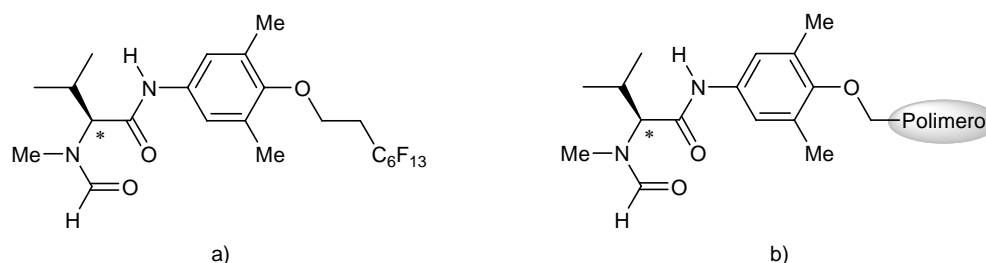


Figura 32. Ligandos para reacciones en fase homogénea y heterogénea.

1.4. CÁLCULOS COMPUTACIONALES.

Los antecedentes sobre cálculos computacionales desarrollados para discutir la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos proquirales catalizada por ligandos *N,O*-bidentados enantioméricamente puros son bastante numerosos (Tabla 1).

Tabla 1. Cálculos computacionales desarrollados en la literatura para discutir la adición enantioselectiva de dialquilzinc sobre aldehídos proquirales catalizada por ligandos *N,O*-bidentados enantioméricamente puros.

Catalizadores	Estados de transición		Ref
	Optimización	Cálculo de energía	
Reacción modelo: $\text{CH}_2\text{O}/\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Me}_2\text{Zn}$	RHF/3-21G (C,H,O,N) RHF/[8s5p3d]/[14s5p5d ⁵] (Zn)	MP2/6-31G(d) (C,H,O,N) MP2/[8s5p3d]/[14s5p5d ⁵] (Zn)	72
	RHF/3-21G (C,H,O,N) RHF/[8s5p3d]/[14s5p5d ⁵] (Zn)	B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) B3LYP/[8s5p3d]/[14s5p5d ⁵] (Zn)	71
	AM1	AM1	160

Tabla 1. Cálculos computacionales desarrollados en la literatura para discutir la adición enantioselectiva de dialquilzinc sobre aldehídos proquirales catalizada por ligandos *N,O*-bidentados enantioméricamente puros (continuación).

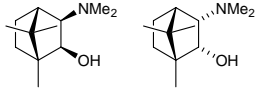
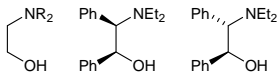
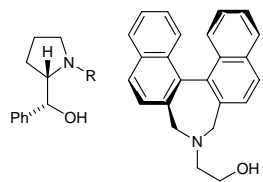
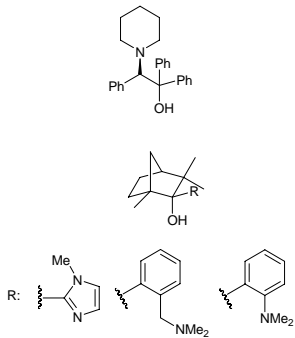
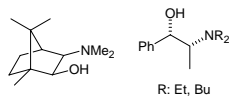
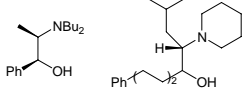
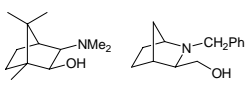
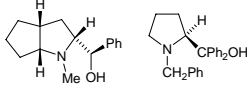
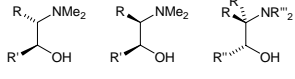
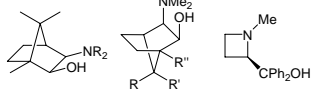
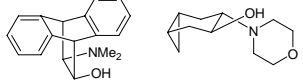
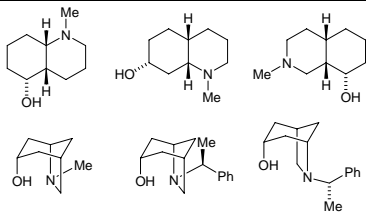
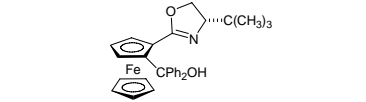
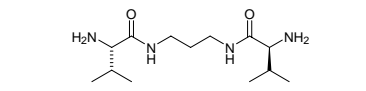
			
	PM3	PM3	162
	Método ONIOM MM3(92) (capa externa) ^a RHF/D95V (C,H,O,N) y RHF/LanL2DZ (Zn) (capa interna) ^b	Método ONIOM MM3(92) (capa externa) ^a RHF/D95V (C,H,O,N) y RHF/LanL2DZ (Zn) (capa interna) ^b	164
	Método ONIOM UFF (capa externa) ^a RHF/LanL2DZ (capa interna) ^b	Método ONIOM UFF (capa externa) ^a RHF/LanL2DZ (capa interna) ^b	165
	Método Q2MM	Método Q2MM	167a
			
	Método Q2MM	Método Q2MM	167b
			
			
	Método QSSR	Método QSSR	169
			

Tabla 1. Cálculos computacionales desarrollados en la literatura para discutir la adición enantioselectiva de dialquilzinc sobre aldehídos proquirales catalizada por ligandos *N,O*-bidentados enantioméricamente puros (continuación).

	RHF/LanL2DZ	B3LYP/LanL2DZ MP2/LanL2DZ	171
	B3LYP/LACVP* (Zn,Fe) B3LYP/6-31G* (C,H,O,N)	B3LYP/LACVP* (Zn,Fe) B3LYP/6-31G* (C,H,O,N)	173
	B3LYP/6-31G(d) (C,H,O,N) B3LYP/LanL2DZ (Zn)	MP2/6-31+G(d,p) (C,H,O,N) MP2/LanL2DZ (Zn)	175

^aCapa externa: grupo fenilo, átomos del ligando exceptuando el oxígeno.
^bCapa interna: oxígeno del ligando, las dos unidades de Me₂Zn ó Et₂Zn y el agrupamiento H-C=O del benzaldehído.

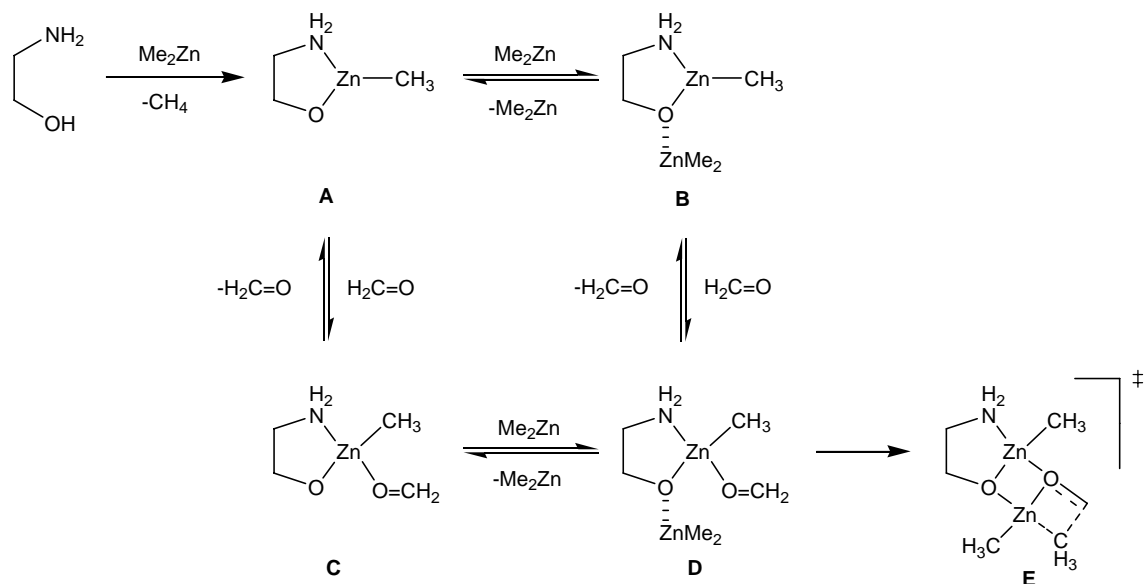
1.4.1 Cálculos *ab initio* iniciales.

Aunque se han propuesto diferentes tipos de estados de transición para discutir la adición de dialquilzinc sobre aldehídos proquirales,^{56,57,68,156} existe un amplio consenso en la literatura sobre la validez del mecanismo propuesto por Noyori y col.⁷² en 1995, basado en cálculos *ab initio* y utilizando como modelo la reacción de adición de dimetilzinc y formaldehído catalizada por 2-aminoetanol. Este estudio pionero ha proporcionado una información esencial sobre la estructura, estabilidad y reactividad de los complejos organozínicos implicados en el ciclo catalítico (esquema 11).

La consideración de ligandos quirales en lugar de 2-aminoetanol y de aldehídos proquirales en lugar de formaldehído, conduce a la formación de análogos diastereoméricos del complejo activado **E** (esquema 11) correspondiente al estado de transición, cuyas estabilidades relativas determinarán el sentido y la extensión de la enantioselectividad observada. En el mecanismo propuesto por Noyori⁶⁷ la reacción requiere dos átomos de Zn por cada molécula de aldehído, lo que conduce a la

¹⁵⁶ a) Itsuno, S.; Fréchet, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4140 ; b) Smaarjik, A. A.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 135. c) Corey, E. J.; Yuen, P.-W.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 784.

formulación de estados de transición en los que los dos átomos metálicos tienen esferas de coordinación diferentes. Estos estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 explican tanto la configuración absoluta como el nivel de estereoselectividad observados en la mayoría de los casos estudiados por métodos computacionales (figura 33).



Esquema 11. Ciclo catalítico propuesto por Yamakawa y Noyori⁷² para la reacción de adición del Me_2Zn al formaldehído catalizada por el 2-aminoetanol.

A partir de este estudio fundamental se han publicado numerosos trabajos en los que se utilizan diferentes estrategias para optimizar la geometría y calcular las energías de los estados de transición propuestos.

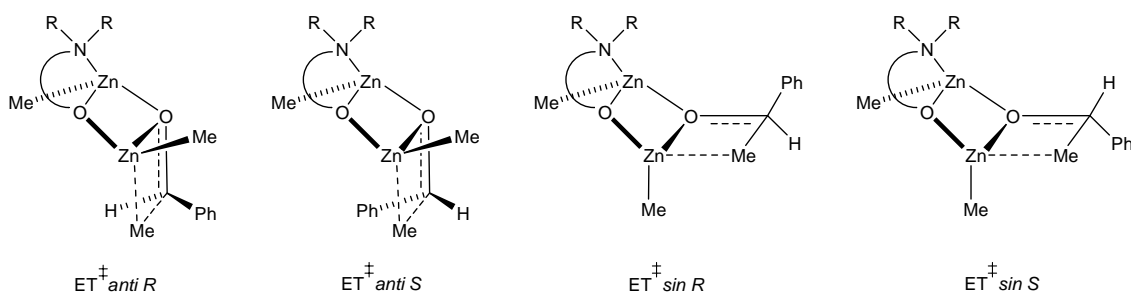


Figura 33. Estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 propuestos por Noyori⁷² para racionalizar la enantioselectividad observada en las reacciones de adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos proquirales.

Noyori y col. en una segunda publicación muy significativa⁷¹ modelizan la enantioselectividad observada en la adición enantioselectiva de dimetilzinc al benzaldehído catalizada por el (2*S*)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol, (*S*)-DAIB, mediante una estrategia diferente. Así, optimizan los estados de transición mediante un modelo químico de bajo coste computacional (RHF/3-21G para C, H, O, N y la base [8s5p3d]/[14s9p5d]¹⁵⁷ para el Zn) y una vez optimizados, sin proceder a una optimización adicional calculan sus energías, mediante un modelo más sofisticado B3LYP¹⁵⁸/6-31G(d)¹⁵⁹ para C, H, O y N y la base anteriormente indicada para el Zn. De este modo deducen valores más seguros para las energías de los estados de transición y concluyen que los estados de transición *anti* están favorecidos frente a los estados de transición *sin* debido a la repulsión electrostática entre los dos grupos metilo orientados en una configuración relativa de tipo *sin*.

1.4.2 Cálculos semiempíricos.

Pericás y col. en su primera publicación sobre cálculos computacionales¹⁶⁰ modelizan los cuatro estados de transición diastereoméricos propuestos por Noyori. Utilizan un procedimiento de cálculo en el que mantienen inalteradas durante la optimización las coordenadas atómicas y las longitudes de los enlaces en los que participan los seis átomos implicados en el sistema bicíclico 4/4 de dioxazincabiciclo[2.2.0]hexano, de acuerdo con los valores publicados por Noyori⁷² y las posiciones del resto de los átomos se optimizan mediante el método semiempírico AM1.¹⁶¹

Goldfuss y Houk¹⁶² también modelizan los cuatro estados de transición diastereoméricos propuestos por Noyori mediante el método semiempírico PM3¹⁶³

¹⁵⁷ Poirier, R.; Karl, R.; Csizmadia I. G. *Handbook of Gaussian Basis Sets* Elsevier, Amsterdam, **1985**.

¹⁵⁸ a) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372; b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1998**, *37*, 785; d) Parr, R. G.; Young, W. en *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*: Oxford University Press, New York, **1994**.

¹⁵⁹ Höllwarth, A.; Bohme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A.; Gobbi, A.; Jones, V.; Köhler, K.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 237.

¹⁶⁰ Vidal Ferrán, A.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773.

¹⁶¹ a) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899; b) Dewar, M. J. S.; McKee, M. L.; Rzepa, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3607; c) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Helag, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902; d) Dewar, M. J. S.; Merz, K. M. *Organometallics* **1988**, *7*, 522.

¹⁶² Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998.

reproduciendo correctamente las tendencias observadas para los excesos enantioméricos, con un coste computacional mínimo.

1.4.3 Métodos ONIOM.

Otra estrategia de cálculo, desarrollada por Pericás y col.¹⁶⁴ y Houk y col.,¹⁶⁵ utiliza el método ONIOM en el que los átomos del complejo activado se agrupan en dos capas diferentes: una capa externa, constituida por el fenilo del benzaldehído y los átomos del ligando (excepto el átomo de oxígeno), que se modeliza mediante mecánica molecular (campo de fuerzas MM3(92)¹⁶⁴ ó UFF^{165,*}), y una capa interna constituida por el oxígeno del ligando, las dos unidades de Me₂Zn ó Et₂Zn y el grupo H-C=O del benzaldehído, que se modelizan mediante un cálculo *ab initio*: RHF/D95V (C, H, O, N) y LanL2DZ (Zn)¹⁶⁴ ó RHF/LanL2DZ (C, H, O, N, Zn).¹⁶⁶

De este modo la duración de los cálculos se acorta significativamente y los resultados conseguidos justifican satisfactoriamente las enantioselectividades observadas mediante la modelización de los cuatro estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 propuestos por Noyori.⁷²

1.4.4 Métodos Q2MM.

En una aproximación diferente, Rasmussen y Norrby desarrollan un nuevo campo de fuerzas Q2MM¹⁶⁶ para llevar a cabo una evaluación rápida de la actividad catalítica potencial de nuevos ligandos.¹⁶⁷

¹⁶³ a) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209; b) Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221; c) extensión del método para el Zn y otros átomos metálicos: Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 320.

¹⁶⁴ Vázquez, J.; Pericás, M. A.; Maseras, F.; Lledó, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303.

¹⁶⁵ Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77.

* UFF: *Universal Force Field*; campo de fuerzas de mecánica molecular implementado en el software Gaussian 03.

¹⁶⁶ Q2MM: campo de fuerzas de mecánica molecular para modelizar estados de transición, basado en datos de mecánica cuántica: Norrby, P.-O. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2000**, *506*, 9.

¹⁶⁷ a) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2464; b) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130.

Tradicionalmente, la aplicación de los métodos de mecánica molecular está limitada a la descripción de las conformaciones estables de un sistema molecular en su estado fundamental y no pueden utilizarse para estudiar la formación y ruptura de enlaces covalentes en los estados de transición. Sin embargo, el desarrollo de métodos de cálculo que obvian esta limitación permite la optimización de un estado de transición como un mínimo en el campo de fuerzas¹⁶⁸ por lo que se pueden utilizar los algoritmos de optimización y exploración del campo conformacional característicos de la búsqueda de mínimos locales.

Los autores modelizan los cuatro estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 característicos del mecanismo propuesto por Noyori⁷² (figura 34).

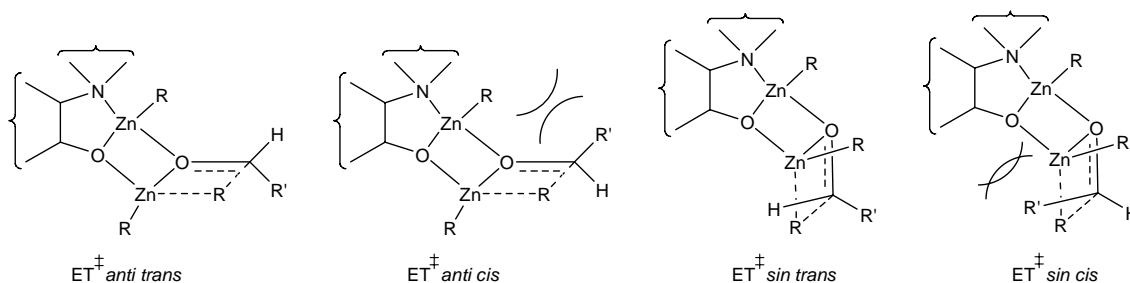


Figura 34. Estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 para una configuración *proR* del átomo de Zn del catalizador. Los términos *sin* y *anti* definen la relación entre el grupo alquilo que se transfiere y el ligando bidentado, mientras que los términos *cis* y *trans* se refieren a la relación entre R' y el par de electrones no enlazantes por el que el oxígeno carbonílico se coordina con el átomo de Zn.

En general, el estado de transición más favorecido es el *anti-trans* que conduce al enantiómero mayoritario. El enantiómero minoritario puede proceder de los estados de transición *sin-trans* ó *anti-cis*, mientras que el estado de transición *sin-cis*, que conduce al mismo enantiómero que el *anti-trans*, está muy desfavorecido debido a la congestión estérica. Generalmente, los estados de transición *sin* están desfavorecidos frente a los de tipo *anti* debido a la repulsión estérica entre el ligando y el grupo hidrocarbonado del aldehído.

Sorprendentemente, los autores localizan un nuevo tipo de estado de transición de seis miembros cuando tratan de optimizar el estado de transición *anti-cis* que conduce al enantiómero minoritario. Este cambio en el tipo de estado de transición está relacionado con un cambio en el par electrónico con el que se coordina el oxígeno carbonílico desde

¹⁶⁸ a) Eksterowicz, J. E.; Houk, K. N. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2439. b) Jensen, F.; Norrby, P.-O. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, 109, 1.

cis a *trans*. Para retener lo mejor posible el solapamiento con el grupo alquilo que se está transfiriendo, el estado de transición μ -oxotricíclico 5/4/4 de tipo *cis* evoluciona hasta un estado de transición bicíclico 5/6 de tipo *sobre-trans* (figura 35). Análogamente, el estado de transición μ -oxotricíclico 5/4/4 *sin-cis* evolucionará a un estado de transición bicíclico 5/6 de tipo *silla-trans* (figura 35).

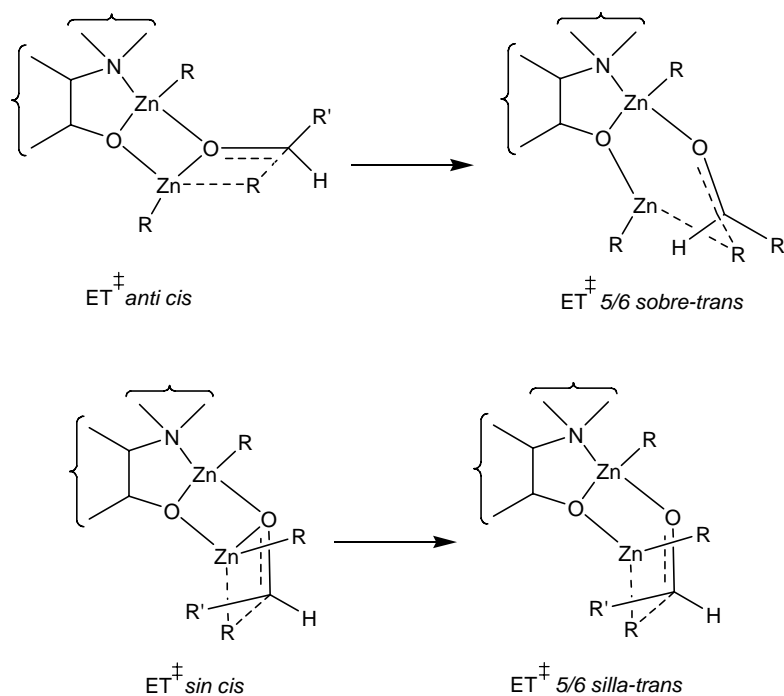


Figura 35. Estados de transición bicíclicos 5/6 de seis miembros propuestos por Rasmussen y Norrby.¹⁶⁷

En el mecanismo clásico propuesto por Noyori,⁷² los dos enlaces que se están rompiendo (el enlace σ Zn-grupo alquilo y el enlace π del grupo carbonilo) son paralelos, mientras que estos enlaces son prácticamente ortogonales en los nuevos estados de transición (figura 36).

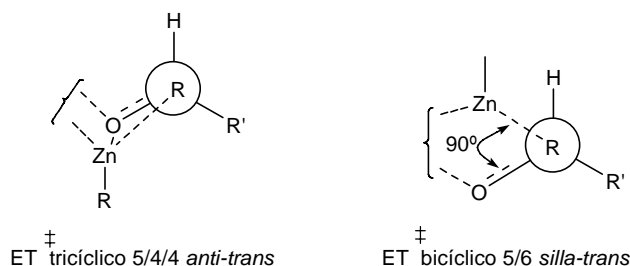


Figura 36. Relación espacial entre los enlaces σ Zn-grupo alquilo y el enlace π del grupo carbonilo en los estados de transición tricíclicos 5/4/4 y 5/6.

Como conclusión más importante de estos trabajos hay que señalar que no se puede descartar la participación del estado de transición bicíclico 5/6 que conduce al enantiómero minoritario, mientras que el estado de transición más favorecido que justifica el sentido de la enantioselectividad observada es el μ -oxotricíclico 5/4/4 *anti-trans*.

1.4.5 Método QSSR.

Recientemente, Dixon y col.¹⁶⁹ han desarrollado un modelo QSSR utilizando los resultados experimentales de 18 β -aminoalcoholes con unas características estructurales similares a los previamente descritos en la bibliografía.¹⁷⁰ Los autores han modelizado los cuatro estados de transición μ -oxotricíclicos 5/4/4 de Noyori,² que localizan mediante el método semiempírico PM3 y construyen el modelo QSSR basándose en modelos mecanocuánticos. Las estructuras seleccionadas para los estados de transición se colocan en una malla para proceder a la integración numérica de las funciones de onda en el transcurso de la optimización.* De acuerdo con los resultados del trabajo, los autores concluyen que el estado de transición más favorecido es el *anti-S* frente a los *anti-R*, *sin-R* o *sin-S* (figura 33) debido a las interacciones estéricas. Además, el estado de transición *anti-S* se estabiliza mediante interacciones electrostáticas con el dipolo del grupo carbonilo.

1.4.6 Cálculos más recientes.

El aumento exponencial de la capacidad de cálculo de los ordenadores actuales y su abaratamiento, ha hecho posible el desarrollo de cálculos con un mayor grado de exactitud utilizando modelos DFT basados en la teoría de funcionales de densidad que

¹⁶⁹ Kozłowski, M. C.; Dixon, S. L.; Panda, M.; Lauri, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6614.

¹⁷⁰ Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757 y referencias citadas.

* Utilizan mallas de 54, 174, 1077 y 1036 puntos para proceder a la integración numérica consiguiéndose los mejores resultados, tal como cabía esperar, con las mallas de 1077 y 1036 puntos.

incluyen la influencia de las correlaciones electrónicas y que necesitan una mayor capacidad de cálculo de la CPU.

Panda, Phuan y Kozlowski¹⁷¹ han estudiado la enantioselectividad inducida por cinco γ -aminoalcoholes con un esqueleto de *cis*-decalina. De acuerdo con su estrategia, los autores proceden a la modelización inicial por PM3 de los cuatro estados de transición clásicos del tipo μ -oxotricíclicos 5/4/4 (figura 33) y de dos estados de transición adicionales del tipo biciclo 6/6 con unas conformaciones de tipo bote y silla (figura 37). Los estados de transición optimizados por PM3 se someten a una optimización *ab initio* posterior con el modelo RHF/LanL2DZ¹⁷² para todos los átomos y la energía de estos estados de transición optimizados se calcula con métodos DFT (B3LYP/LanL2DZ y MP2/LanL2DZ) para incluir la contribución de las correlaciones electrónicas.

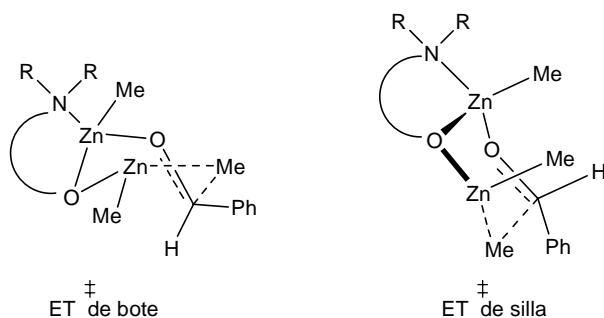
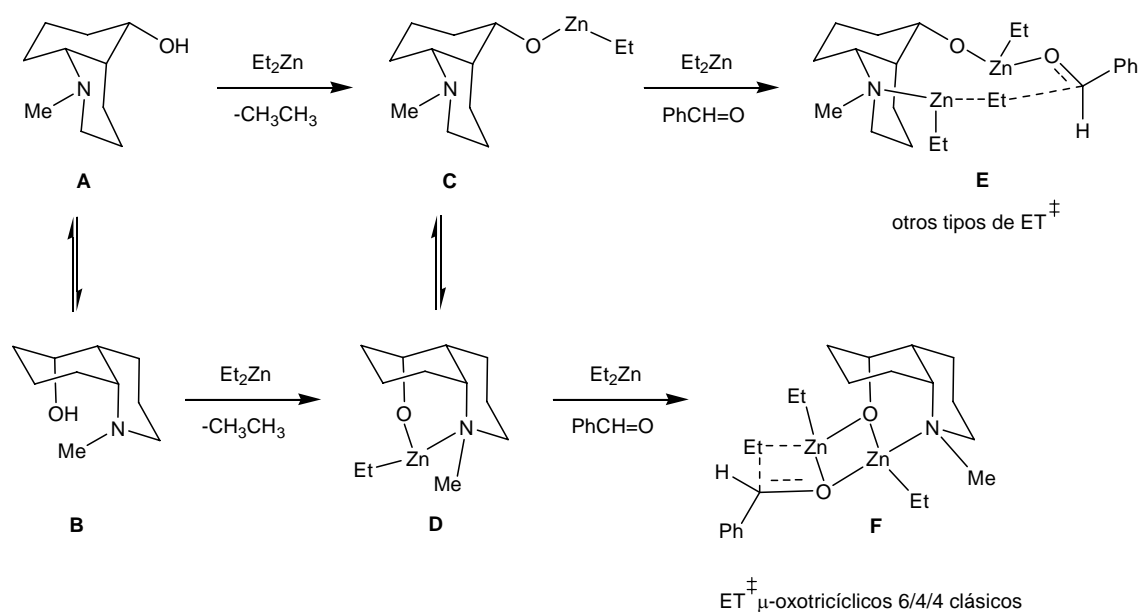


Figura 37. Estados de transición bicíclicos 6/6 propuestos para justificar la estereoselectividad observada en la reacción de adición de Me_2Zn a γ -aminoalcoholes con un esqueleto de *cis*-decalina.

En este trabajo los autores ponen de manifiesto la discrepancia entre los resultados calculados y los observados con dos de los ligandos estudiados que son conformacionalmente flexibles. Estos resultados indican que hay que tener mucha precaución en el diseño de nuevos catalizadores ya que la presencia de otras especies que pueden ser o no catalíticamente relevantes (esquema 12; estado de transición de tipo E) puede alterar el paradigma del mecanismo básico de Noyori e influir decisivamente en la estereoselectividad de la reacción.

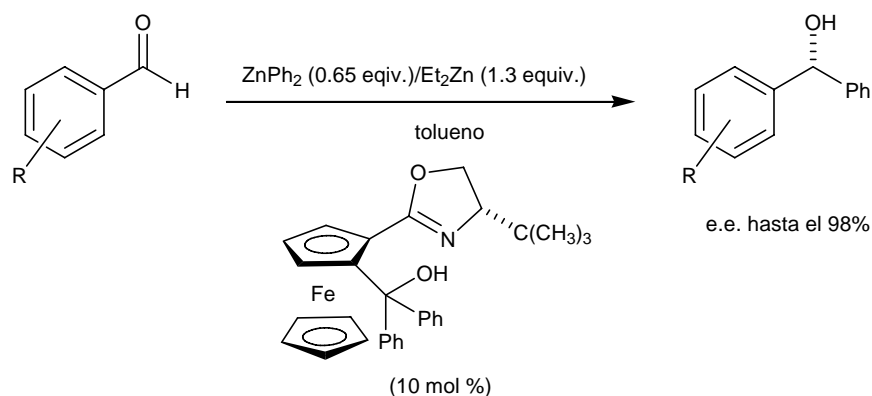
¹⁷¹ Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 564.

¹⁷² a) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 270. b) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 284.



Esquema 12. Posibles caminos alternativos para la complejación del ligando *N,O*-bidentado conformacionalmente flexible **A** con Et_2Zn y benzaldehído.

En otro trabajo bastante reciente, Norrby y col.¹⁷³ analizan la enantioselectividad observada en la transferencia enantioselectiva de un grupo fenilo a una serie de aldehídos aromáticos mediante el protocolo de Bolm¹⁷⁴ (esquema 13).



Esquema 13. Transferencia enantioselectiva de un grupo fenilo sobre aldehídos aromáticos.

¹⁷³ Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548.

¹⁷⁴ a) Bolm, C.; Herrmanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465; b) Bolm, C.; Kesselgruber, M.; Herrmanns, N.; Hildebrand, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1488; c) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850; d) Bolm, C.; Herrmanns, N.; Classen, A.; Muñiz, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1975; e) Rudolph, J.; Herrmanns, N.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3997; f) Para una revisión de las reacciones asimétricas de arilación ver: Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Herrmanns, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284.

La racionalización computacional del sistema estudiado se lleva a cabo considerando la participación de cuatro estados de transición **A-D**. Tres de ellos (**A**, **B** y **C**) son los tres estados de transición μ -oxotricíclicos 7/4/4 del mecanismo de Noyori y el cuarto (**D**) es un estado de transición μ -oxobicíclico del tipo 7/6 (figura 38).

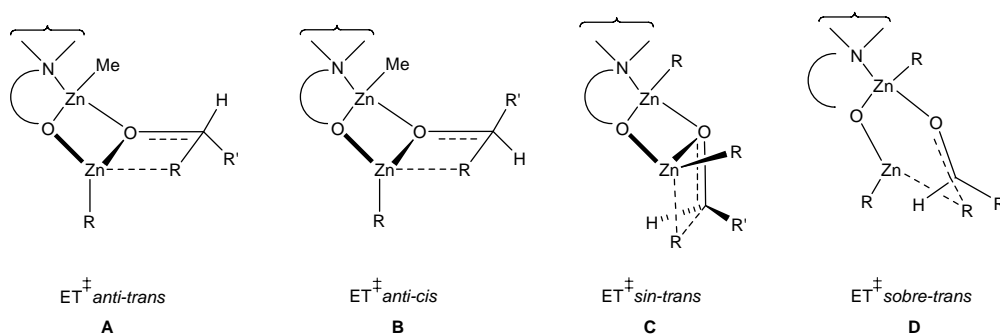


Figura 38. Estados de transición propuestos para la reacción de arilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos.

Los estados de transición se optimizaron mediante el modelo DFT B3LYP/LACVP* para el Zn y el Fe y el modelo B3LYP/6-31G* para el C, H, O y N. De acuerdo con los resultados calculados, el estado de transición más significativo es el *anti-trans* (**A**) seguido del *anti-cis* (**B**) (energías relativas calculadas: estado de transición **A**: 0 kcal/mol; estado de transición **B**: 0.5 kcal/mol), mientras que los otros dos estados de transición no contribuyen significativamente debido a su elevado nivel de energía.

Finalmente, Lledós y col.¹⁷⁵ en un trabajo muy reciente examinan el origen de la enantioselectividad de la reacción del benzaldehído con Et_2Zn catalizada por ligandos quirales enantioméricamente puros *N,N,N,N*-tetradentados con un esqueleto de bisaminoamidas mediante métodos DFT. Las estructuras iniciales de los estados de transición clásicos μ -oxotricíclicos del tipo 5/4/4 se construyeron y optimizaron mediante el método semiempírico PM3. Los estados de transición resultantes más estables se seleccionaron para su optimización mediante el modelo B3LYP/6-31G(d) para C, H, O y N y el modelo B3LYP/LanL2DZ para el Zn y las energías se calcularon mediante el modelo MP2/6-31+G(d,p) para C, H, O y N y MP2/LanL2DZ para el Zn.

La concordancia entre los resultados calculados y las enantioselectividades observadas es muy satisfactoria, encontrando de nuevo que el estado de transición más

¹⁷⁵ Burguete, M.; Escorihuela, J.; Luis, S. V.; Lledós, R.; Ujaque, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9717.

estable es el *anti-trans*, mientras que los otros tres estados de transición no participan significativamente en el transcurso de la reacción: energías relativas (kcal/mol): *anti-trans* (0), *sin-trans* (3.4), *anti-sin* (4.0) y *sin-cis* (4.1) para uno de los ligandos estudiados.

Cuando se sustituye el Et_2Zn por el Me_2Zn se observa una disminución muy significativa de las diferencias de energía entre los cuatro estados de transición: *anti-trans* (0), *sin-trans* (0.7), *anti-cis* (1.8) y *sin-cis* (1.9). De nuevo, los estados de transición más significativos son el *anti-trans* y el *sin-trans* que proceden de la coordinación del aldehído por el lado menos impedido del metalaciclo de cinco miembros. En el caso del estado de transición *anti-cis*, el desarrollo de interacciones estéricas desfavorables lleva consigo una deformación bastante significativa del sistema anular para favorecer el ataque del Et_2Zn sobre el benzaldehído.

2. Objetivos

En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado una extensa investigación en la síntesis y evaluación de derivados del esqueleto básico del alcanfor y de la fencona, dos abundantes moléculas del *chiral pool* susceptibles de transformarse en productos de alto valor añadido, como es el caso de los β , γ y δ -aminoalcoholes quirales. Algunos de estos compuestos han dado lugar a elevados excesos enantioméricos cuando se utilizaron como ligandos quirales en la reacción catalizada de dietilzinc y aldehídos aromáticos.¹⁷⁶ En la actualidad, otros catalizadores de diseño bifuncional, con simetría C_1 y C_2 , se han incorporado a los objetivos del grupo con la finalidad de extender su utilización a otras reacciones de alquilación con organozíncicos de aldehídos alifáticos, y también de cetonas.¹⁰⁹

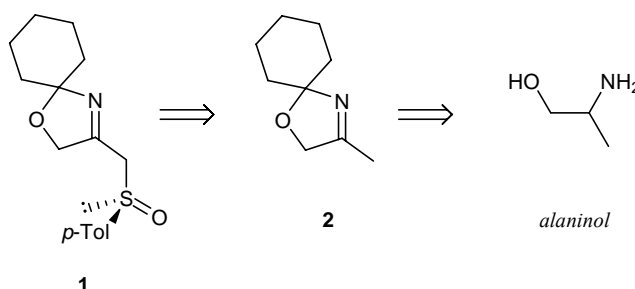
Por otra parte, recientemente se ha desarrollado una metodología sintética de piperidinas quirales que hace posible la construcción de homoprolinas (pipecolatos) con diferentes estereocentros en las posiciones 4(5) del anillo.^{177,178} Esta síntesis se basa en

¹⁷⁶ a) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3055. b) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez Ruiz, P.; Díaz Morillo C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 742. c) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753. d) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959. e) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1. f) García Martínez, A.; Teso Villar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457. g) de las Casas Engel, T.; Lora Maroto B.; García Martínez, A.; de la Moya Cerero, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 269.

¹⁷⁷ Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; Garcia-Navazo, G.; Gomez-Sanchez, E.; Quiroga-Feijóo, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3419.

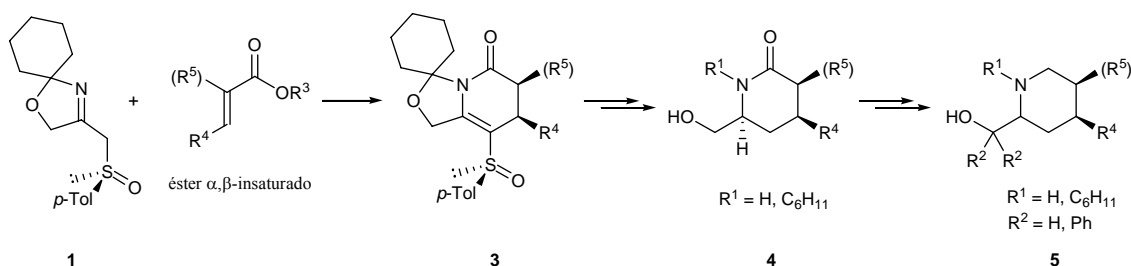
¹⁷⁸ a) Alvarez-Ibarra, C.; Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo, M. L.; Rodriguez, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1411. b) Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; Collados Luján, J. F.; Quiroga-Feijóo,

el sintón quiral **1**, una α -sulfinilcetimina derivada del alaninol que puede obtenerse en una escala de hasta 15 g a partir de *p*-toluensulfonato de (-)-mentilo y el compuesto **2**, mediante procedimientos perfectamente establecidos (esquema 14).^{178a,d}



Esquema 14.

El compuesto **1** es estable durante meses en refrigerador y puede ser utilizado como nucleófilo en reacciones de C-alkilación¹⁷⁷ y en procesos *one pot* (Michael-transenolización-lactamización) con ésteres α,β -insaturados (esquema 15).^{177,178a,b}



Esquema 15.

La síntesis de las 3,4-dihidropiperidin-2-onas **3** es altamente diastereoselectiva y, en todo caso, puede alcanzarse una total diastereoselectividad utilizando ésteres voluminosos (R^3 : *i*-Pr > Et \geq Me), habiéndose observado que la naturaleza de R^4 permite igualmente modular el control estereoquímico de la síntesis.^{178d} Estos intermediarios pueden transformarse fácilmente en los derivados **4** con neta diastereoselectividad y buenos rendimientos y, después de esta etapa, puede accederse a los aminoalcoholes **5** por modificación de la cadena (R^2 =Ph) y reducción de la amida, en una secuencia lineal que presenta las siguientes ventajas:

M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 4034. c) Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; Guzman-Fernandez, S.; Quiroga-Feijóo, M. L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, 15, 3419. d) Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; de Dios, A.; Gutierrez, M.; Quiroga-Feijóo, M. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 3173. e) Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; de Dios, A.; Gutierrez, M.; Quiroga, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5763.

- Total control de la quimioselectividad y estereoselectividad en las diferentes etapas.
- La síntesis de **3** está basada en una reacción *tandem* (adición de Michael, seguida de transenolización y lactamización) que se lleva a cabo con buenos rendimientos y neta diastereoselectividad.
- Puede accederse a una librería de compuestos **3**, modificando la naturaleza de los sustituyentes del éster α,β -insaturado (R^4 y R^5) –esto último forma parte del desarrollo de este trabajo-.
- La protección del compuesto **1** como derivado acetálico permite incorporar, adicionalmente, un rasgo estructural específico de la molécula objetivo (R^1).
- La hidrogenación catalítica de **3** es altamente diastereoselectiva ($\geq 94\%$ ed).
- El *p*-toluensulfonato de (-)-mentilo es sacrificado en la síntesis, pero este auxiliar quiral se prepara fácilmente a partir de (-)-mentol y *p*-toluensulfonato sódico siguiendo el método descrito por Posner.¹⁷⁹ El procedimiento ha podido escalarse hasta 50 g de producto.
- La metodología sintética gira en torno al compuesto **3** y permite crear hasta tres estereocentros en una única etapa sintética y con total diastereoselectividad.

Con estas herramientas en las manos nuestro primer objetivo se centra en llevar a cabo la síntesis de 2-piperidinilmetanoles 4-(5)-sustituidos y su evaluación como ligandos quirales en la reacción modelo catalizada de benzaldehído y dietilzinc. Para ello ha sido necesario extender la metodología sintética a derivados disustituidos como **5c** y **5d** (y otros) -figura 39-.

El logro de este objetivo nos permitirá observar los posibles efectos de la naturaleza de los sustituyentes en posiciones lejanas al centro de coordinación, sobre el estereocontrol. Tal efecto *relay* no ha podido ser investigado en el sistema de prolina y *gem*-difenílprolinos, por dos razones.

En primer lugar, el esqueleto de prolina solamente permite una configuración de tipo *cis* entre el átomo de carbono C2 y el átomo de nitrógeno que forman parte de la fusión con el metalaciclo ortocondensado. Esta especie actúa como verdadero catalizador del proceso de alquilación como se ha indicado en 1.2. Según esto, lo que en principio es una ventaja para conseguir una mayor enantioselectividad (menor número

¹⁷⁹ Hulce, M.; Mallam, J. P.; Frye, L. L.; Kogen, T. P.; Posner, G. H. *Org. Synth.* **1984**, *64*, 196.

de estados de transición), es una desventaja para poder observar el efecto modulador del estereocontrol por los sustituyentes.

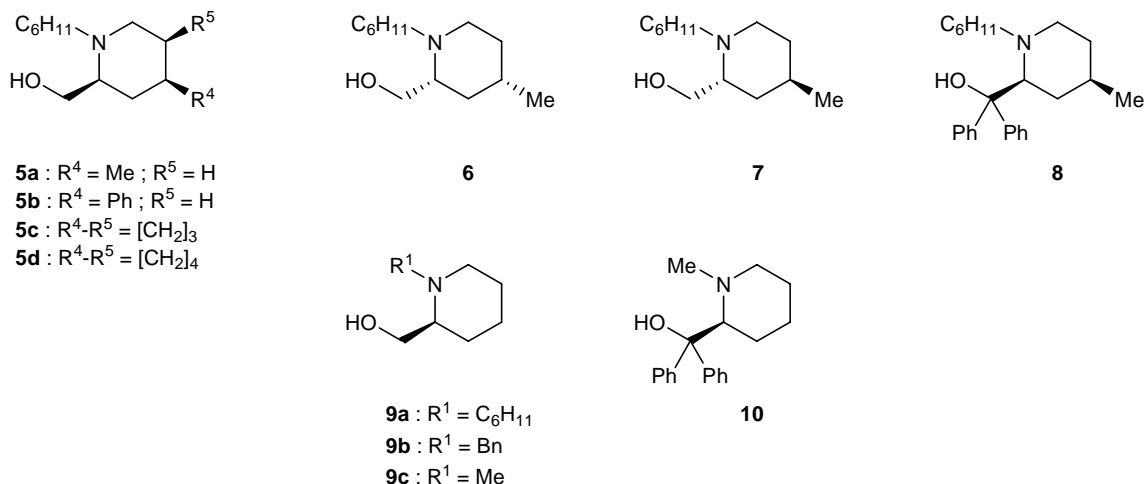


Figura 39. Ligandos quirales de tipo β -aminoalcohol evaluados en este trabajo en la reacción de dietilzinc y benzaldehído.

En segundo lugar, el anillo de prolina es menos versátil que el de piperidina para estudiar la influencia del (los) sustituyente(s) pues son menos numerosas las posiciones a sustituir.

En paralelo a este objetivo se desarrollará una metodología para el cálculo de los estados de transición, conducente a elaborar una hipótesis mecanística que permita establecer de modo fidedigno el origen de la estereoselectividad. Con estas herramientas de cálculo, de nivel semiempírico¹⁶³ y DFT,^{158,159} probaremos las geometrías 5/4/4 de Noyori y las 5/6. Estas últimas podrían ser operativas para estados de transición torsionados debido a la diferente configuración de la fusión 6/5 entre los anillos de piperidina y el metalaciclo ortocondensado.

Un segundo objetivo supone estudiar el efecto de los sustituyentes próximos al centro de coordinación N/O en los sistemas piperidínicos y observar, en paralelo, los efectos de la formación *in situ* del alcóxido de litio sobre la reactividad y el estereocontrol de las reacciones catalizadas en las que participan los ligandos de tipo piperidínico sintetizados por nosotros.

Con objeto de caracterizar otros efectos que pueden incidir en el conocimiento de los orígenes de la estereoselectividad, el ligando líder entre todos aquellos evaluados por nosotros, que posea mejores características estructurales para la mediación del proceso catalítico de alquilación, será analizado en términos de establecer la correlación entre su pureza óptica y la enantioselectividad de los productos. Se completará dicho

estudio aplicando estos ligandos a las reacciones de alquilación de aldehídos alifáticos, como un aspecto práctico que contribuye a la evaluación más completa de estos sistemas.

Un objetivo prioritario de este trabajo es el diseño, la síntesis y la evaluación de bases de Lewis quirales basadas en el ácido L-pipecolínico (homoprolinoles) como activadores de triclorosilano en la reducción de cetiminas y cetonas proquirales. Esta transformación asimétrica es crucial en determinados esquemas de síntesis pero también en operaciones de alto escalado, como se ha recogido en el capítulo 1 de la Memoria. Existen aún escasos antecedentes para esta activación ya que es muy reciente su origen, que nace durante la presente década como una alternativa a la metodología de Corey (CBS).¹¹⁵

De hecho, el método de Corey no es aplicable a las iminas, pero sí a las cetonas. Por otra parte, el diborano o sus solvato-complejos son más inestables que el triclorosilano. La elevada reactividad de los primeros determina que la vía competitiva que involucra al catalizador quiral no sea relevante en muchos casos, de modo que no es “menor” el problema de la optimización del protocolo de estas reacciones en su aplicación a nuevos casos (temperatura, concentración, estequiometría, velocidad de adición de los reactivos, adición inversa frente a adición directa, etc.) –véase apéndice del capítulo 3-.

Nuestro interés se centra en la evaluación de estructuras basadas en el ácido L-pipecolínico (pipecolatos) diferentemente funcionalizadas como *N*-formil, *N*-aril(alquil)oxicarbonil y *N*-(*N*'-arilcarbonil)-L-pipecolamidas, así como *N*-formil-dipéptido-amidas con diferente configuración de las dos unidades de pipecolínico que constituyen el esqueleto básico del péptido (figura 40).

Frente a las limitaciones operativas y de aplicabilidad del método de Corey, la activación de silanos en la transferencia de hidrógeno a derivados carbonílicos y azometínicos es prometedora por diversas razones:

- El reactivo es estable y barato y no necesita manejarse con excesiva precaución.
- Tanto las cetiminas como las cetonas reaccionan con triclorosilano en presencia de bases de Lewis.
- El control de la quimioselectividad puede llevarse a efecto, simplemente, modificando el exceso de reactivo.
- La vía de reacción no catalizada no tiene extensión práctica.

- Los excesos enantioméricos son fuertemente dependientes del diseño del catalizador.
- La prolina y sus derivados son menos efectivos que otros homólogos cíclicos y que otros α -aminoácidos de cadena abierta en el control de la enantioselectividad. Esta situación es muy diferente de aquella que muestra a estos derivados como mejores *templates* que otros en la catálisis organometálica.

La síntesis de los catalizadores puede pretenderse a partir del ácido L-pipecolínico mediante un diseño sintético modular que puede dar lugar a una extensa colección de estructuras relacionadas.

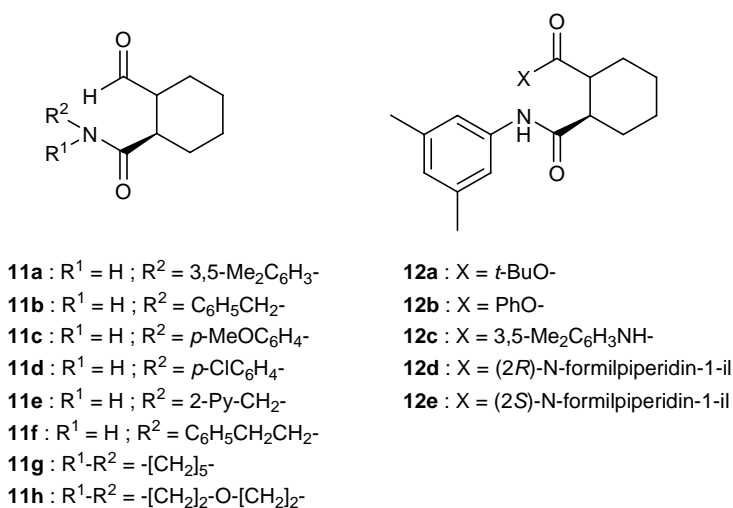


Figura 40. Bases de Lewis quirales relacionadas con el ácido L-pipecolínico evaluadas en este trabajo en la reacción de hidrosililación de *N*-[(4-trifluorometilfenil)etiliden]anilina y de (4-trifluorometil)acetofenona con Cl_3SiH .

En este lugar se pondrá a punto la síntesis de las bases de Lewis derivadas del ácido L-pipecolínico que se muestran en la figura 40, a partir del ácido *N*-Boc derivado, que es un producto comercial.

El método convencional consiste en activar *in situ* el ácido para generar la amida intermedia y, más tarde, desproteger el grupo amino y llevar a cabo su formilación mediante el método del anhídrido mixto acético-fórmico.

Los aspectos relacionados con esta química han sido extensamente referidos.¹⁴⁴ Su éxito depende fundamentalmente de la etapa de activación del ácido en la formación de amidas secundarias y terciarias. En este trabajo se ensayará en primer término el método de activación con EDCI (1-[3-dimetilaminopropil]-3-etilcarbodiimida) y HOBT

(hidroxibenzotriazol) que permite la separación de la urea (subproducto) mediante un procedimiento extractivo (ácido acuoso / disolvente orgánico).

En relación con el objetivo de enunciar una hipótesis mecanística que de cuenta del funcionamiento de estas bases de Lewis como catalizadores y como inductores de enantioselectividad, nos proponemos optimizar las condiciones de la reacción de hidrosililación utilizando como sistema modelo la transformación de la *N*-fenilimina derivada de la *p*-trifluorometilacetofenona, así como de la propia cetona.

La información que obtengamos con nuestros catalizadores se analizará en términos de proponer una hipótesis de trabajo o aproximación geométrica de los estados de transición que sea coherente con nuestros resultados. Antes de realizar cualquier nivel de cálculo para estas geometrías (semiempírico, DFT o *ab initio*) trataremos de obtener una validación de nuestra hipótesis generalizando su aplicación a otros casos experimentales de la bibliografía.

Conviene indicar que al marcarnos este objetivo se han considerado las hipótesis enunciadas por otros grupos de trabajo en relación a otros catalizadores diferentemente constituidos, sobre todo de aquellos que, como los elaborados en este trabajo, utilizan las bases estructurales de distintos α -aminoácidos y, en algunos casos, una extraquiralidad en la cadena de la amida. A la luz de estas hipótesis permanecen aún abiertas las siguientes cuestiones:

- ¿Son las interacciones estabilizantes de tipo *areno/areno* y otras como las de enlace de hidrógeno entre el sustrato y el catalizador, el origen más importante del estereocontrol?
- ¿Por qué cambia el sentido de la estereoinducción al pasar de los catalizadores basados en L-prolina a los derivados de L-valina?
- ¿Es determinante la *N*-formilación del α -aminoácido en la efectividad catalítica y estereodiferenciadora de estos *templates*?
- ¿Qué aspectos diferenciales delimitan la reactividad y el estereocontrol en las reacciones de hidrosililación de cetonas y cetiminas?
- ¿Sobre qué bases teóricas podría predecirse y modularse el sentido de la estereoselectividad?

La respuesta a estas cuestiones forma parte del segundo gran objetivo de este trabajo en el área de la organocatálisis; algunas de las respuestas, sin duda, abrirán el camino para una aplicación de estos conceptos a otras reacciones sintéticas y/o sustratos de reacción.

3. Resultados y discusión

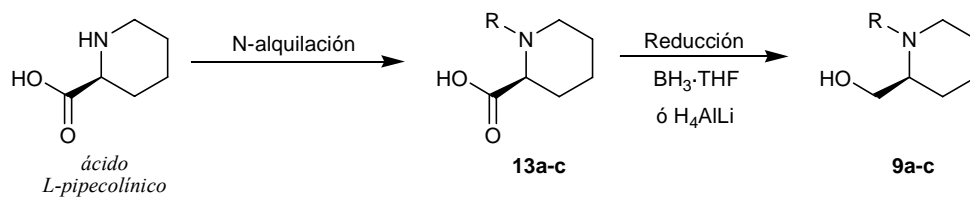
3.1 SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO β -AMINOALCOHOL, BASADOS EN EL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO, EN LA REACCIÓN DE DIETILZINC Y BENZALDEHÍDO.

Uno de los objetivos propuestos en este trabajo es la síntesis de los ligandos con estructura de β -aminoalcoholes, basados en el ácido L-pipecolínico.

Estos compuestos fueron sintetizados a partir de dos materiales de partida diferentes. Los 2-piperidinilmetanoles *N*-sustituídos fueron obtenidos por derivatización de ácido pipecolínico, y los piperidinilmetanoles 4(5)-sustituídos se obtuvieron a partir de alaninol por formación del anillo de piperidina y posterior derivatización según un método perfectamente establecido en nuestro grupo de trabajo.^{177,178}

3.1.1 Síntesis de 2-piperidinilmetanoles N-sustituídos a partir de ácido L-pipecolínico.

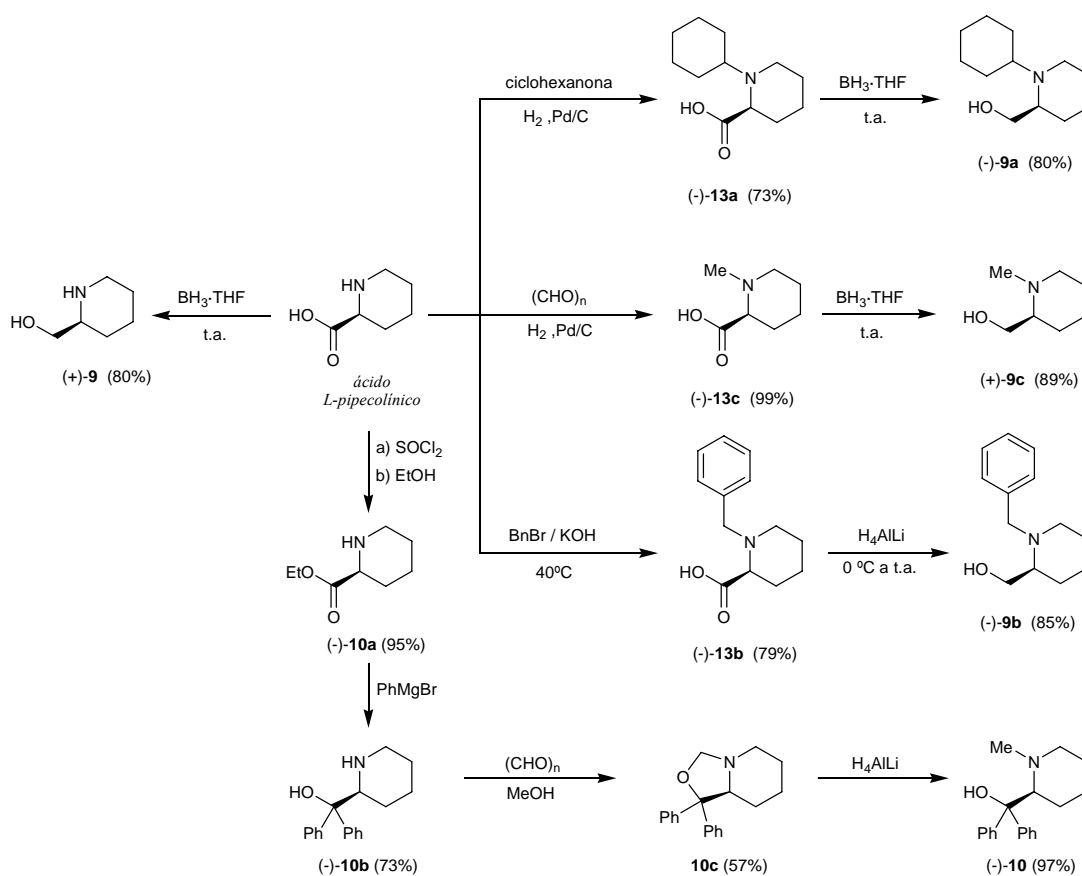
La síntesis de 2-piperidinilmetanoles *N*-sustituídos requirió la *N*-alquilación del ácido L-pipecolínico, comercialmente disponible, y posterior reducción del grupo ácido a alcohol (esquema 16).



Esquema 16

La *N*-alquilación se realizó por aminación reductora o por sustitución nucleófila de un haluro de alquilo. Los compuestos (-)-**13a** (R=Chex) y (-)-**13c** (R=Me) se prepararon por aminación reductora del aminoácido con ciclohexanona o paraformaldehído en metanol anhidro, en presencia de Pd sobre carbón activo y en atmósfera estática de hidrógeno, con rendimientos del 73 y 99% respectivamente.

El compuesto (-)-**13b** (R=Bn) no se pudo sintetizar por el mismo método debido a la labilidad del grupo *N*-bencilo en las condiciones de la hidrogenación, pero se preparó a partir del mismo ácido, por reacción con bromuro de bencilo y KOH en isopropanol, a 40 °C, durante 6 horas, obteniéndose con un rendimiento del 79% (esquema 17).



Esquema 17

El siguiente paso, la reducción del grupo ácido a alcohol, se llevó a cabo con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ o LiAlH_4 , con buenos rendimientos. Los compuestos (-)-**9a** y (+)-**9c** se prepararon por reducción con borano a partir de los compuestos sintetizados anteriormente (-)-**13a** y (-)-**13c**, con rendimientos del 80 y 89%, respectivamente. El compuesto (+)-**9** se preparó también por reducción con borano del propio ácido pipecolínico, en un 80% de rendimiento. Sin embargo, los intentos de reducción con borano del compuesto *N*-bencilado (-)-**13b**, en distintas condiciones, no dieron ningún resultado y solo pudo obtenerse el aminoalcohol por reducción del ácido con LiAlH_4 en THF, con un rendimiento del 85%.

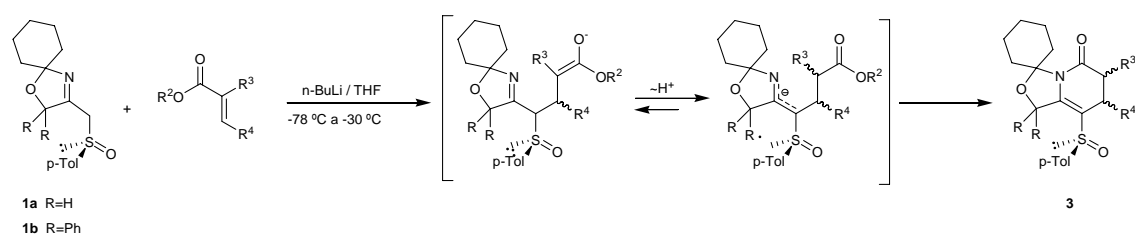
El compuesto (-)-**10** se preparó por esterificación del ácido L-pipecolínico y posterior adición de PhMgBr para dar el aminoalcohol terciario (-)-**10b**, que por tratamiento con paraformaldehído produce la oxazolidina **10c**, que se reduce con LiAlH_4 para dar el alcohol (-)-**10**.

Todos estos productos fueron analizados y caracterizados por sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

3.1.2 Síntesis enantioselectiva de 2-piperidinilmetanoles 4(5)(*N*)-sustituídos

A. Síntesis de 5-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-deshidropiperidin-2-onas 3(4)-sustituídas

Las lactamas 3(4)-sustituídas se prepararon a partir de las sulfinilcetiminas (+)-**1a** y (+)-**1b** y distintos ésteres α,β -insaturados según un procedimiento *one pot* descrito con anterioridad en nuestro grupo de trabajo, que consiste en la adición 1,4 del enolato derivado de la α -sulfinilcetimina, seguido de transenolización del aducto de cadena abierta y posterior ataque del azaenolato sobre el éster para producir la ciclación (esquema 18).^{178b,d}

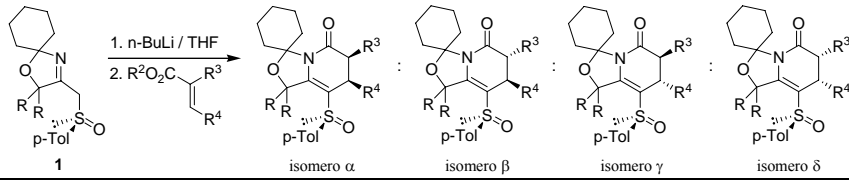


Esquema 18

Los mejores resultados se obtuvieron por adición de *n*-BuLi a la sulfinilcetimina, a -78 °C, subiendo después la temperatura a -30 °C antes de añadir el éster α,β -insaturado, y agitando después a temperatura ambiente hasta que la ciclación se completó.

En estas condiciones las lactamas 3(4)-sustituídas se obtuvieron en los tiempos y con los rendimientos indicados en la tabla 2.

Tabla 2. Adición de Michael-ciclación de las sulfinilcetimas (+)-**1a** y (+)-**1b** y distintos ésteres α,β -insaturados.^a



Entrada	Producto	R	R ²	R ³	R ⁴	tiempo (h)	Rend (%) ^b	Diastereosel. $\alpha:\beta$ ($\gamma:\delta$) ^c
1	3a (α/γ)	H	Me	H	Me	24	61 (31) ^d	66 (34)
2	3a (α/γ)	H	<i>i</i> -Pr	H	Me	24	70	100(-)
3	3b (α/β)	H	Me	H	Ph	2	53	100(-)
4	(-)- 3c	H	Et	-(CH ₂) ₃ -		168	83	100:-
5	(-)- 3d	H	Et	-(CH ₂) ₄ -		192	76	100:-
6	(+)- 3e	H	<i>i</i> -Pr	H	CF ₃	48	75	100(-)
7	(-)- 3f	Ph	Me	H	Me	16	75	100(-)
8	3g (α/β)	H	Me	Ph	Ph	120	71	90:10
9	(+)- 3g	H	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	144	20	100:-
10	3h (α/β)	H	<i>i</i> -Pr	Me	Ph	24	48	88:12
11	3i ($\alpha/\beta/\gamma/\delta$)	H	Et	Me	Me	24	77 (16) ^e	84:16(82:18)
12	(+)- 3j	H	Me	^f	Ph	1	84	-:100 ^g

^a Las configuraciones *E* de todos los ésteres fueron confirmadas por sus datos de ¹H-RMN.

^b Compuestos cíclicos aislados.

^c Evaluado por integración de señales clave de sus espectros de ¹H-RMN (500 MHz).

^d Aislado como mezcla de dos isómeros; entre paréntesis el epímero de configuración γ .

^e Aislados como mezcla de cuatro isómeros; entre paréntesis los epímeros en el C4, γ y δ .

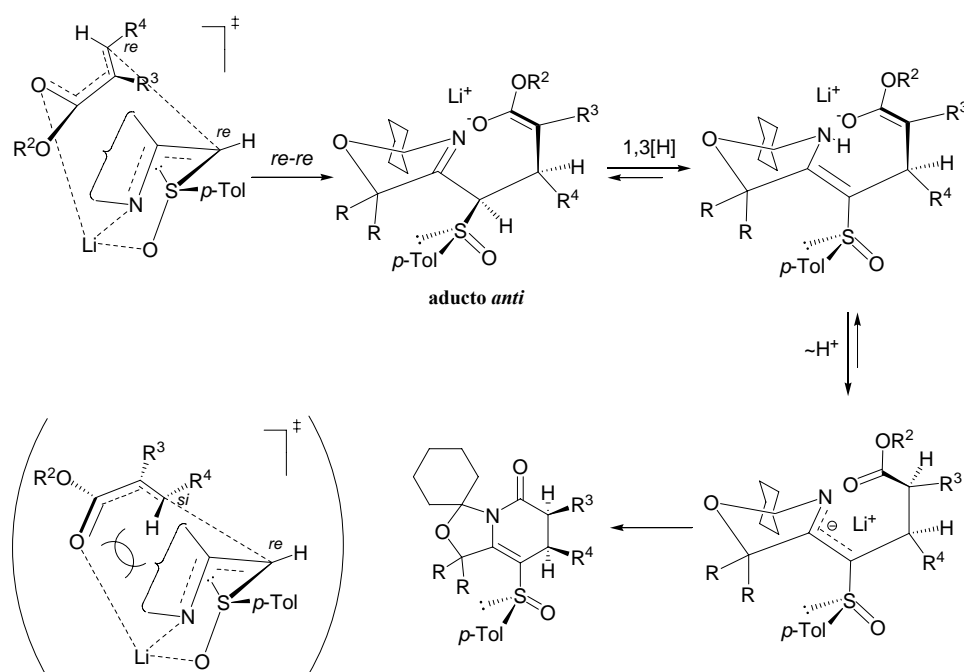
^f (R)-[1-fenil-2-(metoxycarbonil)etil]

^g Configuración relativa como β .

Era ya conocido^{178d} por nuestro grupo de investigación que el volumen estérico del resto R del éster resultaba determinante en la diastereoselectividad de la reacción (entradas 1 frente a 2, y 8 frente a 9). Cuando la reacción se lleva a cabo con crotonatos

o cinamatos de isopropilo las diastereoselectividades son mayores de 88:12, en general totalmente diastereoselectivas. En el caso de ésteres menos voluminosos (metílicos o etílicos) se obtienen diastereoselectividades mayores en el C4 cuando los restos R^3 y R^4 del éster son más voluminosos (entradas 1 frente a 11 y 1 frente a 3). En consecuencia, tanto el resto OR^2 , como los restos R^3 y R^4 del éster insaturado influyen en la diastereoselectividad de la reacción en el mismo sentido y un aumento en el volumen estérico de estos sustituyentes favorece un aumento en la diastereoselectividad en el C4 de la lactama formada.

Según esto puede proponerse un mecanismo para la adición de Michael conducente a un aducto *anti* por ataque *re-re*, favorecido frente al ataque *re-si* (que conduciría a un aducto *sin*, entre paréntesis en el esquema 19).

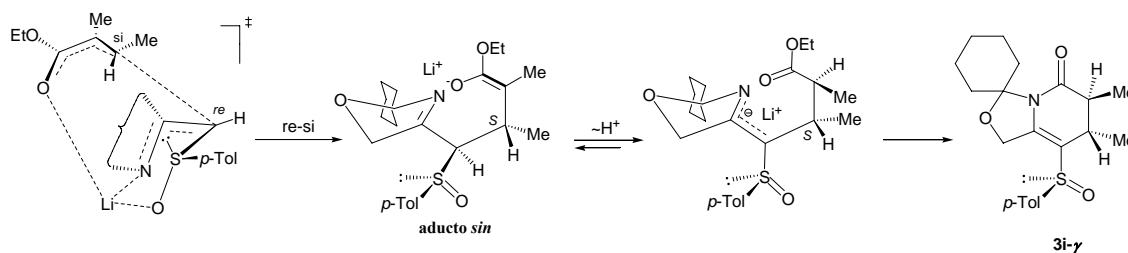


Esquema 19

Este mecanismo se justifica mediante un control de complejación del metal, como ha sido puesto de manifiesto observando la variación de la estereoselectividad en función de la naturaleza del ión metálico. Esta complejación amplifica el efecto estereodiferenciador del resto sulfonilo determinando que la aproximación del éster tenga lugar preferentemente en *anti* respecto al grupo toli. En cuanto al éster, el ataque favorecido es por la cara *re* (resultando el aducto *anti*), ya que así se evita la tensión estérica de los restos OR^2 , R^3 y R^4 con la unidad de oxazolidina del enolato. Lo

contrario sucede para la aproximación *si*, según la cual estos restos se disponen hacia el lado de la oxazolidina, desestabilizando fuertemente este estado de transición.

Además, las lactamas 3,4-disustituidas se obtienen mayoritariamente con estereoquímica *cis* (α), lo que supone que la etapa de transenolización debe ocurrir con un elevado, o total, estereocontrol. Esto puede ser debido a que el grupo sulfinilo adopta una conformación *s-trans* en la enamina/imina intermedia, de forma que la transferencia de protón ocurre por la cara contraria al grupo tolilo (el más voluminoso), independientemente de la estereoquímica del centro estereogénico más cercano, el C4 (véase entrada 11) -Esquema 20-.



Esquema 20

Esto es particularmente interesante en el caso de los compuestos **3i- γ** y **3i- δ** encontrados en la fracción minoritaria que contiene los isómeros epímeros en el C³, con configuración *S* en el C4 (procedentes de un aducto *sin*). El hecho de que el isómero γ , de configuración relativa *trans* (con $^3J=6.8$ Hz) se forme en mayor extensión que el isómero δ (*cis*, $^3J=1.8$ Hz), permite probar que el estereocontrol en la etapa de transenolización es ejercido por el resto sulfinilo independientemente, de la configuración del estereocentro más cercano, C4.

En el caso de la sulfinilcetimina (+)-**1b**, la reacción con crotonato de metilo transcurre también con total diastereoselectividad en el C4 (entrada 7) frente a la reacción con la sulfinilcetimina (+)-**1a** (entrada 1, tabla 2); esto se debe a que las interacciones estéricas diferenciales que se producen en los estados de transición conducentes al aducto *anti* y *sin*, entre los grupos R⁴ y OR² del éster y el resto de oxazolidina, son más importantes en (+)-**1b** debido al volumen estérico del resto *gem*-difenilo (figura 41).

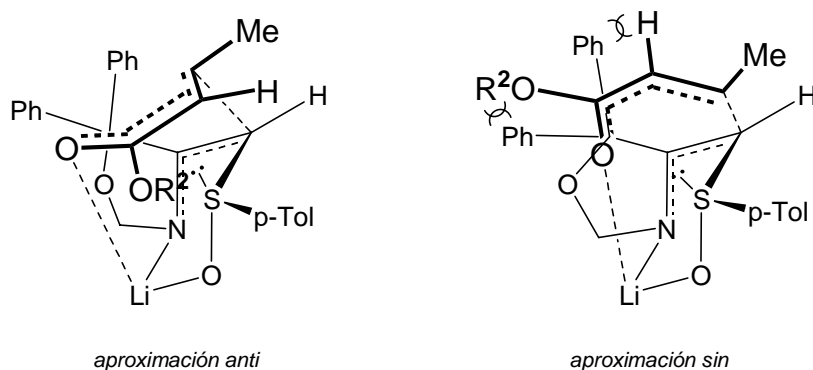


Figura 41. Estados de transición competitivos en la adición de Michael de (+)-**1b**.

Por último, ensayando distintas condiciones de reacción para optimizar la síntesis del compuesto (+)-**3b**, nos encontramos con la formación de un producto cuya estructura fue asignada a la de (+)-**3j** (entrada 12, tabla 2) en función de sus espectros de RMN (^1H , ^{13}C , H,H-COSY, HMQC y experimentos NOE).

Este compuesto se obtiene de forma totalmente diastereoselectiva: solo se detecta por RMN (500 MHz) un único isómero de los 8 posibles. La configuración absoluta y relativa de todos sus centros quirales fue establecida inequívocamente por difracción de rayos X, como se indica en el apartado 3.1.2.B.

Un hecho interesante es que se puede obtener tanto el producto de adición de Michael y posterior ciclación con cinamato de metilo, el compuesto (+)-**3b** (entrada 3, tabla 2), como el compuesto (+)-**3j** (entrada 12, tabla 2) controlando las condiciones experimentales, tales como la cantidad de cinamato y el tiempo de reacción. Así, empleando 1.1 equivalentes de cinamato de metilo y tras 2 horas de reacción se obtuvo el compuesto (+)-**3b** (53 %), mientras que si se emplean 3 equivalentes de cinamato, en 1 hora de reacción se obtiene el compuesto (+)-**3j** con un 82 % de rendimiento.

El mismo compuesto (+)-**3j** puede obtenerse por pasos a partir de (+)-**3b**, por reacción de éste con cinamato de metilo, en las condiciones típicas. Según esto, parece que el producto (+)-**3j** se forma de manera diastereoselectiva a partir de la lactama (+)-**3b** generada *in situ*, en presencia de un exceso de éster.

La estructura determinada para (+)-**3j** es la de un aducto 3,4-*sin* (figura 42), que está de acuerdo con una diastereoselectividad *re*-facial para el enolato (*anti* respecto del grupo *p*-tolilo en el azufre y *anti* respecto del sustituyente fenilo), y una diastereoselectividad *si*-facial para el cinamato de metilo (figura 42). Esta aproximación estaría favorecida por la quelatación del contraión litio por el átomo de oxígeno (O5) del

anillo de piridin-2-ona y el átomo C27 (carbanión) en el estado de transición. De esta manera, se disponen en *anti* los dos anillos de fenilo unidos a los carbonos C9 y C26 de uno y otro reactivo, evitándose la interacción estérica más importante en la aproximación, aunque otros factores estabilizantes como la interacción π - π entre el grupo fenilo unido al C26 en el éster y el doble enlace C8-C12 del ciclo de 5,6-deshidropiperidin-2-ona podrían también ser operativos.

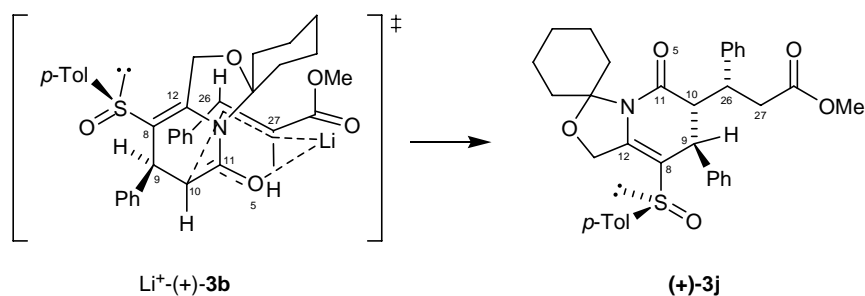


Figura 42. Diastereoselectividad *Re*-facial y diastereoselectividad simple *sin*, en la reacción del enolato $\text{Li}^+(\text{+})\text{-3b}$ y (*E*)-cinamato de metilo. (La numeración es la misma que se ha establecido para la descripción cristalográfica del compuesto)

B. Análisis estructural de 5-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-deshidropiperidin-2-onas 3(4)-sustituidas

La estructura y la estereoquímica de los isómeros mayoritarios tipo α (*cis*) aislados por cromatografía, fue establecida en todos los casos mediante el análisis de sus espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 o C_6D_6 , donde las señales clave (H3 y H4) se separan lo suficientemente bien para permitir una buena asignación de ambas.

En aquellos casos en los que no fue posible la separación de los isómeros (**3i**, entradas 12-15, tabla 3) se pudo realizar el análisis de las mezclas por ^1H -RMN e identificar ambos. Los isómeros minoritarios tipo β (*trans*) también pudieron ser caracterizados mediante el análisis de sus espectros de ^1H -RMN.

En el caso del isómero mayoritario *trans* de $(\text{+})\text{-3j}$, su mayor complejidad estructural impide la asignación absoluta de todos sus centros quirales por comparación con los compuestos anteriores, y será analizado en extensión más adelante.

La configuración absoluta de (-)-**3a- α** y (+)-**3a- γ** (entradas 1 y 2, tabla 3) fue establecida por comparación con dos estereoisómeros análogos cuya configuración absoluta fue determinada por rayos X (figura 43).¹⁸⁰

Los compuestos **A** y **B** presentan desplazamientos muy distintos de los hidrógenos metílicos: 0.35 ppm en el isómero **A** y 1.21 ppm en el isómero **B**. En nuestro caso los desplazamientos observados para (-)-**3a- α** y (+)-**3a- γ** son 0.42 y 1.31 ppm, respectivamente. Por tanto, podemos asignar la configuración **A(R)** al compuesto mayoritario ((-)-**3a- α**) y la configuración **B(S)** al minoritario ((+)-**3a- γ**). Puesto que el curso de la adición de Michael es, en todos los casos, altamente diastereoselectivo, se puede asignar la configuración absoluta del C4 de los isómeros mayoritarios α y β en referencia a la del compuesto (-)-**3a- α** (tabla 3, compuestos (+)-**3b**, (+)-**3e** y (-)-**3f**; entradas 3, 6 y 7, respectivamente).

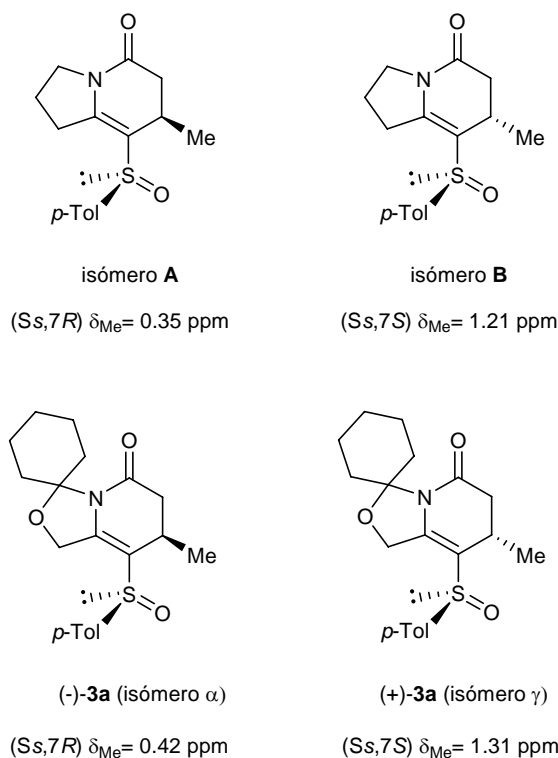


Figura 43. Configuraciones absolutas de (-)-**3a** y (+)-**3a**.

La configuración relativa y absoluta de (-)-**3c** y (-)-**3d** (entradas 4 y 5, tabla 3) se pudo establecer comparando las constantes de acoplamiento vecinal de estos compuestos con las de otros análogos estructurales, **C** y **D** (figura 44).¹⁸⁰

¹⁸⁰ Hua, D. H.; Bharathi, S. N.; Panangadan, J. A. K.; Tsujimoto, A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6998.

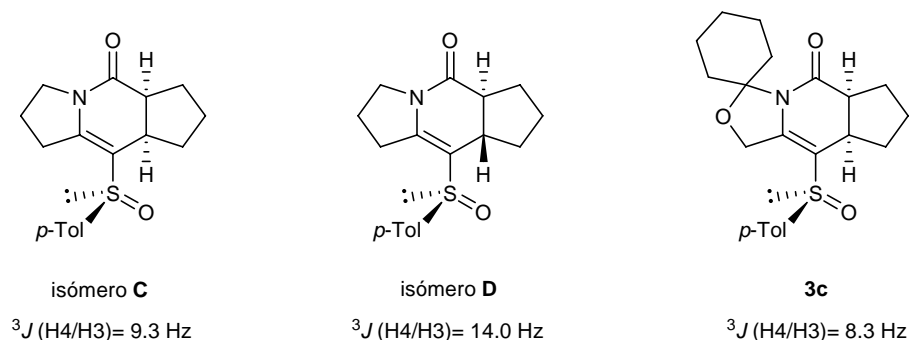


Figura 44. Configuración absoluta y relativa de **3c**.

Así se puede asegurar el carácter *cis* de la fusión en el compuesto (-)-**3c** y en su homólogo (-)-**3d**, que presenta una constante de acoplamiento $^3J(\text{H3/H4})$ de 6.3 Hz (tabla 3).

En la tabla 3 se han recogido los distintos valores de las constantes de acoplamiento vecinal de las lactamas sintetizadas en este trabajo.

Como se ha indicado, tanto el compuesto (-)-**3c** como el (-)-**3d**, presentan valores típicos de constantes de acoplamiento *cis* (axial-ecuatorial) de 8.3 y 6.3 Hz, respectivamente. Sin embargo, los demás compuestos disustituídos (entradas 8-16, tabla 3) presentan una constante muy baja en los isómeros mayoritarios **α** y **γ** (entre 1.4 y 1.7 Hz), y otra entre 5.5 y 7.3 Hz, en los isómeros minoritarios **β** y **δ**. Los primeros valores se corresponden con una configuración relativa *cis* y las segundas con la configuración *trans*, ya que ambas pueden observarse en los compuestos monosustituídos (-)-**3a-α**, (+)-**3a-γ**, (+)-**3b** y (-)-**3f** (entradas 1, 2, 3 y 7, respectivamente).

No obstante, en ningún caso encontramos una constante de acoplamiento de 14.0 Hz, como en el caso de la fusión *trans* de los análogos descritos por Hua (**D**, figura 44), por lo que esta diferencia debe estar relacionada con el valor distinto de los ángulos diedro del anillo de 5,6-deshidropiperidin-2-ona, en uno y otro caso.

Para establecer con fiabilidad la configuración relativa de nuestros compuestos se realizó una parametrización de dichos ángulos mediante el cálculo de las estructuras de (-)-**3c** y (-)-**3a-α**. Para ello se llevó a cabo un estudio por métodos semiempíricos (modelo Hamiltoniano implementado en Hyperchem) y cálculos DFT (modelo químico B3LYP/6-31G(d) en Gaussian 98) suponiendo condiciones de vacío.^{178b} Se calcularon las frecuencias vibracionales de todas las estructuras para confirmar la ausencia de frecuencias imaginarias.

Tabla 3. Constantes de acoplamiento $^3J(H4/H3)$ y $^3J(H4/H3')$ de las lactamas sintetizadas **3a-j**.

isomero α isomero β isomero γ isomero δ

Entrada	Compuesto	R	R ³	R ⁴	$^3J(H4/H3)$ (Hz)	$^3J(H4/H3')$ (Hz)
1	(-)- 3a-α	H	H	Me	6.9	2.3
2	(+)- 3a-γ	H	H	Me	3.2	6.7
3	(+)- 3b	H	H	Ph	8.0	1.7
4	(-)- 3c	H	-(CH ₂) ₃ -	-	-	8.3
5	(-)- 3d	H	-(CH ₂) ₄ -	-	-	6.3
6	(+)- 3e	H	H	CF ₃	7.7	1.7
7	(-)- 3f	Ph	H	Me	6.7	1.6
8	(+)- 3g-α	H	Ph	Ph	-	1.4
9	(+)- 3g-β	H	Ph	Ph	7.1	-
10	(+)- 3h-α	H	Me	Ph	-	1.7
11	3h-β	H	Me	Ph	7.3	-
12	3i-α	H	Me	Me	-	1.7
13	3i-β	H	Me	Me	5.5	-
14	3i-γ	H	Me	Me	-	6.8
15	3i-δ	H	Me	Me	1.8	-
16	(+)- 3j-β	H	^a	Ph	~0	-

^a (R)-[1-fenil-2-(metoxicarbonil)etil]

Inicialmente se realizó un análisis conformacional de ambos compuestos sobre el ángulo diedro H3-C3-C4-H4 con una búsqueda conformacional de Hyperchem, seleccionándose las conformaciones más pobladas sobre las que se realizaron los cálculos de optimización semiempíricos PM3. Las estructuras resultantes fueron el punto de partida de optimizaciones de geometría a nivel de DFT con el conjunto básico de funciones de onda 6-31G(d). De acuerdo con los resultados obtenidos se seleccionó un único conformero en cada caso y se calcularon los ángulos diedro correspondientes.

Estos valores se introdujeron en la ecuación de Altona¹⁸¹ para calcular las constantes de acoplamiento vecinal $^3J_{H4/H3}$ y $^3J_{H4/H3'}$ (tabla 4).

En el caso del compuesto **3c** se encontró una buena correlación entre las constantes calculadas y las experimentales, por lo que la valor observado está de acuerdo con la configuración relativa asignada, pero también encontramos valores teóricos para la constante vecinal *cis* de 1.7 Hz y de 5.6 Hz para la constante vecinal *trans*, lo que está de acuerdo con los valores de constantes de acoplamiento encontrados para todos nuestros compuesto de síntesis, pero en contra de la constante de 14.0 Hz de los análogos de Hua.

Tabla 4. Valores calculados y observados de las constantes de acoplamiento vecinal $J(H3/H4)$ y $J(H3'/H4)$ y valores de los ángulos diedro calculados con el modelo químico B3LYP/6-31G(d) en los compuestos (-)-**3a-α** y (-)-**3c**.

Compuesto	Ángulo diedro H3'-C3-C4-H4	Ángulo diedro H3'-C3-C4-H4	$^3J_{cal}H4/H3'$ (Hz)	$^3J_{obs}H4/H3'$ (Hz)	$^3J_{cal}H4/H3$ (Hz)	$^3J_{obs}H4/H3$ (Hz)
(-)- 3a-α	45.5	-73.6	5.6	6.9	1.7	2.3
(-)- 3c	-	-38.0	-	-	6.7	8.3

Por tanto podemos asignar una configuración α , en general, para los compuestos mayoritarios con una constante de acoplamiento *cis* del orden de 1-2 Hz, y una configuración β (*trans*) para los isómeros minoritarios que presentan una constante del orden de 6-8 Hz.

En el caso de los compuestos **3i-γ** y **3i-δ** (entradas 14 y 15, tabla 3) encontramos que los valores de las constantes de acoplamiento se ajustan también a lo que se había dicho con anterioridad; el mayoritario de los epímeros en el C5, el isómero γ , presenta un valor típico de constante *trans* (6.8 Hz) mientras el minoritario presenta una constante *cis* pequeña (1.8 Hz).

Por otra parte, la configuración relativa del compuesto (+)-**3j-β** fue establecida a partir del análisis cristalográfico de rayos X y, dado que la del precursor (+)-**3b** es ya conocida, podemos asegurar una configuración absoluta para (+)-**3j-β** como S1(S), C9(S), C10(R), C26(R) (figura 45).

¹⁸¹ Haasnoot, C. A. G.; Leeuw, F. A. M.; Altona, C. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783.

La constante de acoplamiento H4/H3 en el caso de (+)-**3j- β** es casi nula, aunque, en principio, debería corresponderse a una constante *trans* (que varía entre 5.5 y 7.7 Hz en los compuestos (+)-**3g- β** , **3h- β** , **3i- β** y **3i- γ** , entradas 9, 11, 13 y 14, tabla 3). De nuevo, la explicación reside en el valor del ángulo diedro entre ambos átomos de hidrógeno que es de -74.8° (diagrama ORTEP, H9-C9-C10-H9), cercano a los 90° , por lo que el valor de la constante de acoplamiento vecinal es cero (ecuación de Karplus).¹⁸²

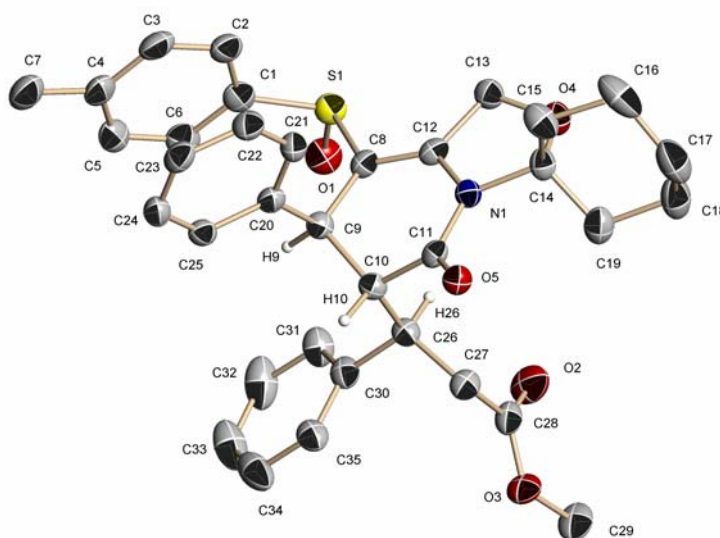
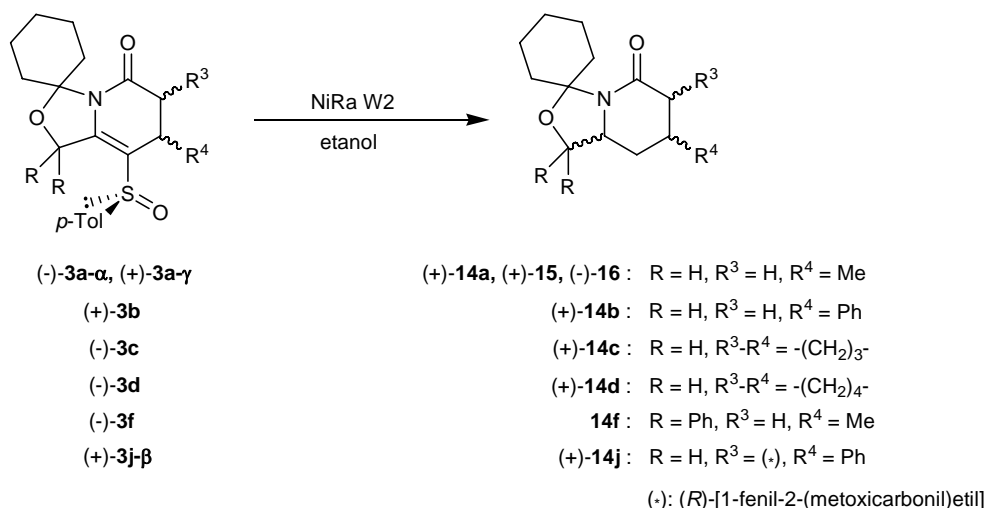


Figura 45. Diagrama ORTEP de (+)-**3j- β** .

C. Reducción diastereoselectiva de 5-(p-tolilsulfinil)-5,6-deshidropiperidin-2-onas 3(4)-sustituidas

Las piperidonas (-)-**3a- α** , (+)-**3a- γ** , (+)-**3b**, (-)-**3c**, (-)-**3d**, (-)-**3f** y (+)-**3j- β** , fueron reducidas con NiRa W-2 recientemente preparado en etanol a reflujo (esquema 21),

¹⁸² a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 11. b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.



Esquema 21

obteniéndose los productos de desulfuración o, en su caso, de hidrogenación de la enamina con buenos rendimientos y una elevada o neta diastereoselectividad (tabla 5). La estructura de los productos de reacción se estableció mediante el análisis de los espectros de RMN.

La configuración del nuevo estereocentro resultó ser mayoritariamente *S*, para la reducción de (-)-**3a-α**, (+)-**3b**, (-)-**3c** y (-)-**3d** (entradas 1, 3, 4 y 5, tabla 5), como era de esperar teniendo en cuenta el efecto estereodiferenciador de los sustituyentes en posición 3 y/o 4, que inducen la entrada del hidrógeno en *anti* respecto de ellos (figura 46a).

En el caso del compuesto (+)-**3a-γ**, la hidrogenación condujo al isómero de configuración *R* ((-)-**16**) por ataque del reactivo *anti*, respecto del grupo metilo (entrada 2, tabla 5).

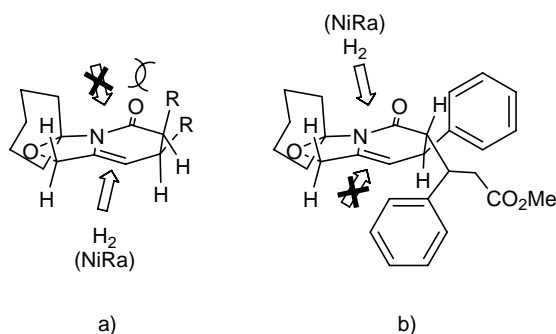


Figura 46. a) Curso estereoquímico de la hidrogenación de las lactamas **3a-d**. b) Curso estereoquímico de la hidrogenación de la lactama (+)-**3j-β**.

El compuesto (-)-**3f** resultó ser insoluble en etanol caliente y la reacción se llevó a cabo en una mezcla de etanol y benceno 2:1, adicionando el NiRa a 50 °C. En este

caso el grupo *gem*-difenilo dificulta el acceso del reactivo a ambas caras del doble enlace y solo se obtuvo el producto de desulfuración (+)-**17** (91 %) (entrada 7, tabla 5).

La reducción del doble enlace se consiguió por reacción de la enamina (+)-**17** con NaCNBH₃ y TFA, en ácido acético glacial, durante 16 horas, obteniéndose el producto **14f** (67 %, entrada 6, tabla 5) como mezcla de epímeros en el C6, que no pudieron separarse (esquema 22). La presencia del resto *gem*-difenilo provoca que los requerimientos estéricos para el ataque a ambas caras sean más parecidos, por lo que en el caso de la reducción con el hidruro más pequeño NaCNBH₃, la diastereoselectividad no fue total (86:14).

Tabla 5. Reducción de las lactamas **3a-j**.

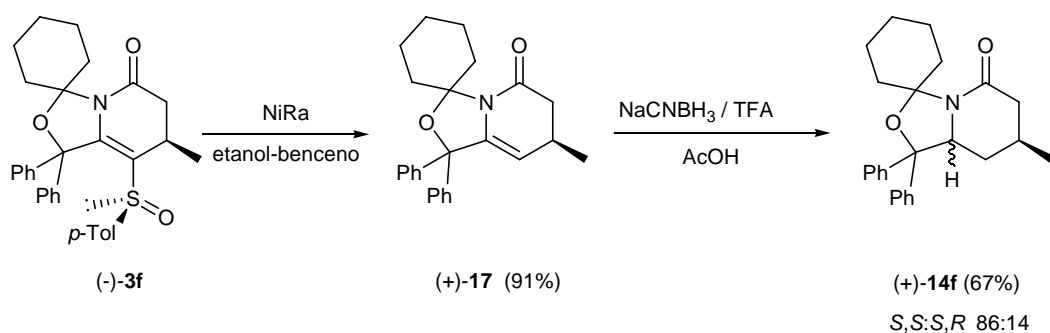
Entrada	Producto	Estructura	Configuración	t _r (min)	Rto. (%)
1 ^a	(+)- 14a		4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	30	100
	(+)- 15		4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>		
2 ^b	(-)- 16		4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>	30	23
3	(+)- 14b		4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	90	79
4	(+)- 14c		3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	20	97
5	(+)- 14d		3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	30	95
6 ^c	(+)- 17		4 <i>R</i>	60	91
7 ^d	14f		4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	16h	67
8	(+)- 14j		9 <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,12 <i>R</i> ,26 <i>R</i>	120	43

^a Se obtuvieron los dos epímeros en el C7 en proporción 97:3, que fueron separados por cromatografía.

^b Se obtuvo el producto *ent*-**14a**.

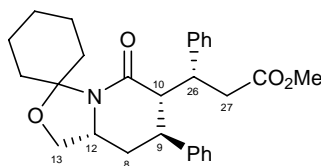
^c Solo se obtuvo el producto de desulfuración.

^d Se obtuvo por reducción de **17** con NaCNBH₃/TFA durante 16 horas. Se obtienen ambos epímeros (86/14) en C6 (mayoritario 4*S*,6*S*).



Esquema 22

Por otra parte, el compuesto $(+)\text{-3j-}\beta$ dio lugar al producto de desulfuración junto con un producto de hidrogenación $(+)\text{-14j}$ (43%) (entrada 8, tabla 5; figura 47).

Figura 47. Compuesto $(+)\text{-14j}$.

La asignación de la configuración relativa de los protones $\text{H}_{12}/\text{H}_{13'}$ y $\text{H}_{12}/\text{H}_{8'}$ en el compuesto $(+)\text{-14j}$ pudo establecerse a partir de los valores de las constantes de acoplamiento, $J=11.9$ y 10.3 Hz respectivamente, que son compatibles con una disposición aproximada tipo 1,2-*trans*-diaxial. Sin embargo, no es posible asegurar la configuración absoluta en el C12, pues *a priori* es imposible predecir por qué cara del doble enlace ocurre la hidrogenación, ya que ambas presentan sustituyentes en *anti* en los carbonos C9 (Ph) y C10 (1-fenil-2-(metoxycarbonil)etilo) que inducen diastereoselectividad opuesta (figura 46b). Por este motivo se realizaron experimentos NOE y NOESY 2D a fin de encontrar relaciones de proximidad entre los hidrógenos H_{12} , $\text{H}_{13'}$ y $\text{H}_{8'}$ con alguno de los hidrógenos de los centros estereogénicos de configuración absoluta conocida, C9, C10 o C26.

Así, se observaron NOEs significativos sobre $\text{H}_{8'}$ (1.8%) cuando se irradia selectivamente el hidrógeno H_{26} y sobre este núcleo (2.6%) cuando se irradia $\text{H}_{8'}$. También se observó efecto NOE $\text{H}_{13'}/\text{H}_{8'}$ de un 2% y 3.3% cuando se irradian los núcleos $\text{H}_{13'}$ y $\text{H}_{8'}$, respectivamente. Con objeto de relacionar estos efectos con la

estructura de (+)-**14j** se ha llevado a cabo el análisis conformacional de los epímeros en el C12, *S* y *R*, de este compuesto.

La metodología aplicada supone la optimización por mecánica molecular de las diferentes conformaciones de cada epímero que resultan de la rotación aleatoria de los cuatro enlaces de la cadena lateral que no tienen simetría de rotación. Para ello se utilizó el módulo de búsqueda conformacional implementado en el paquete de software *Hyperchem 7.01 for Windows*. Una vez realizada esta búsqueda, se seleccionaron las conformaciones significativas de uno y otro epímero y se optimizaron por PM3.¹⁸³ A continuación se midieron las distancias entre átomos de hidrógeno próximos, en cada una de las conformaciones. Estos valores se han recogido en la tabla 6.

Tabla 6. Distancias clave entre protones con efectos NOE significativos de la estructura (+)-**14j**.

Epímero C12(<i>S</i>)				Epímero C12(<i>R</i>)			
Conf.	Población (%)	H26-H8' (Å)	H26-H8 (Å)	Conf.	Población (%)	H26-H8' (Å)	H26-H8 (Å)
1	28.0	3.436	4.089	1	11.3	4.275	5.404
2	55.9	3.494	4.115	2	9.5	4.273	5.402
3	4.7	5.047	5.466	3	1.6	1.862	3.490
4	6.2	5.046	5.502	4	77.6	1.831	3.451
5	5.0	4.570	4.588				

Como puede observarse, el epímero *R* permite establecer una buena correlación de los efectos NOE de los núcleos H26 y H8' en el conformero más poblado. Esta situación es única y sólo se observa en este epímero, que también es el más uniforme desde el punto de vista conformacional.

¹⁸³ La optimización se llevó a cabo con el programa Gaussian 98 versión 5.2 para Windows comprobándose mediante el cálculo de frecuencias que no existía ninguna frecuencia negativa para asegurar que se trata de un mínimo local de energía. Gaussian 98, Revision A.7, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; and Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.

Por otra parte, esta estructura avala las disposición pseudo *trans*-diaxial de los protones H12/H13' y H12/H8' (figura 48) y el valor del ángulo diedro entre los átomos H9/H10 ($\sim 90^\circ$), lo que está de acuerdo con un valor próximo a cero de su constante de acoplamiento vecinal. El efecto NOE entre los protones H8' y H13' es también coherente con la estructura calculada para (+)-**14j**, aunque la movilidad conformacional del anillo de oxazolidina también permite observar el efecto NOE sobre H8 (2%) cuando se irradia el protón H13' del anillo (figura 48).

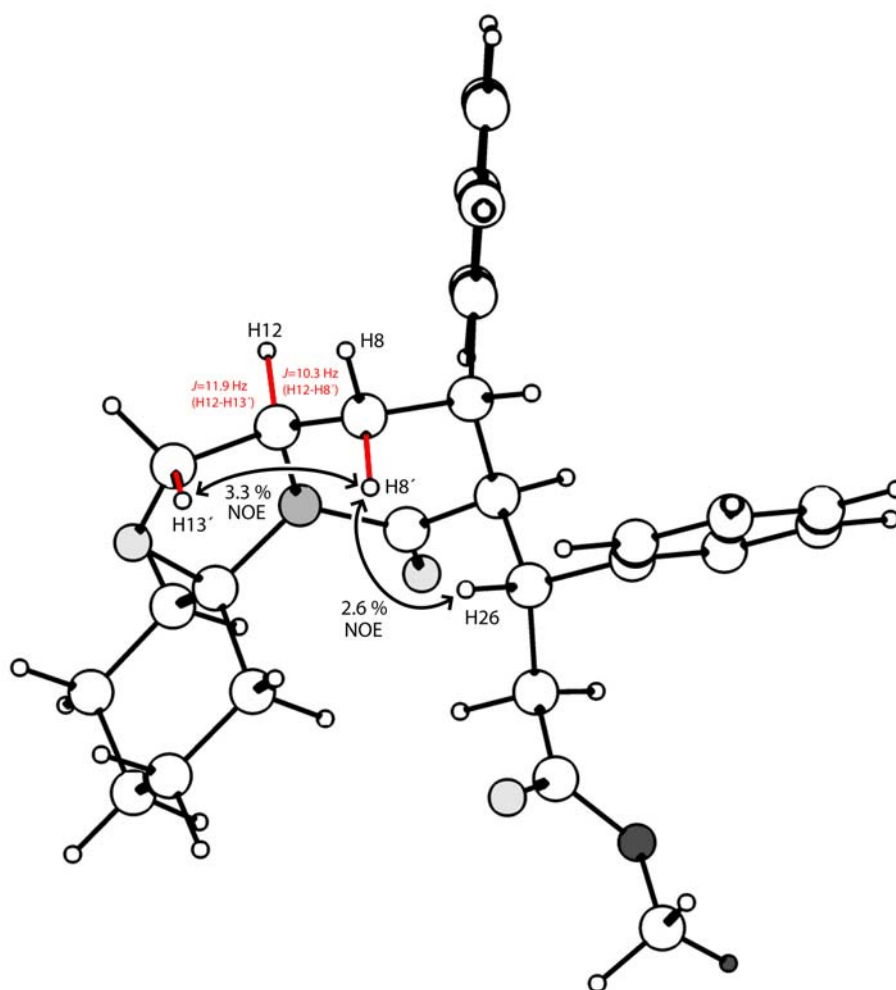
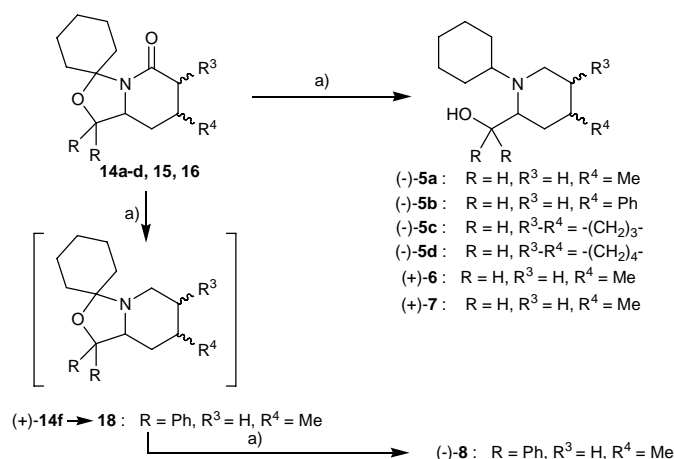


Figura 48. Estructura de la conformación mayoritaria del epímero C6(*R*) de (+)-**14j**.

D. Obtención y caracterización de N-ciclohexil-2-piperidinilmetanoles 4(5)-sustituídos

Las lactamas **14a-d**, **14f**, **15** y **16** se transformaron fácilmente en N-ciclohexil-2-piperidinilmetanoles por reducción con una mezcla de LiAlH_4 y AlCl_3 , lo que permite la apertura y reducción del N,O-acetal y la reducción del grupo CO de la lactama (esquema 23).



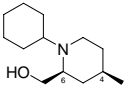
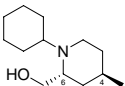
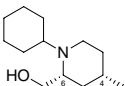
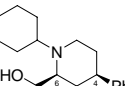
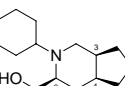
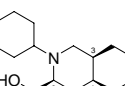
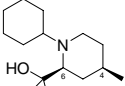
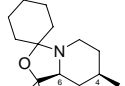
Esquema 23. a) $\text{LiAlH}_4 / \text{AlCl}_3$ (3:1) en THF a -78°C

En casi todos los casos los productos se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes y no necesitaron purificación adicional (tabla 7).

En el caso del compuesto **14f** la reacción transcurre muy lentamente, pudiendo aislarse el intermedio **18** de reducción del grupo carbonilo lactámico. Este intermedio pudo reducirse completamente en las mismas condiciones agitando a temperatura ambiente durante 16 horas para dar el compuesto (-)-**8** con rendimiento moderado (58%, entrada 7, tabla 7). Parece que el resto *gem*-difenílo impide el ataque del alano, como ya ocurría en la hidrogenación catalítica de (+)-**17** (véase más arriba).

Todas las estructuras fueron validadas por sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y no se observó epimerización en ningún caso, por lo que las configuraciones absolutas de todos los estereocentros son seguras.

Tabla 7. Reducción de las lactamas **14a-d**, **14f**, **15** y **16**.

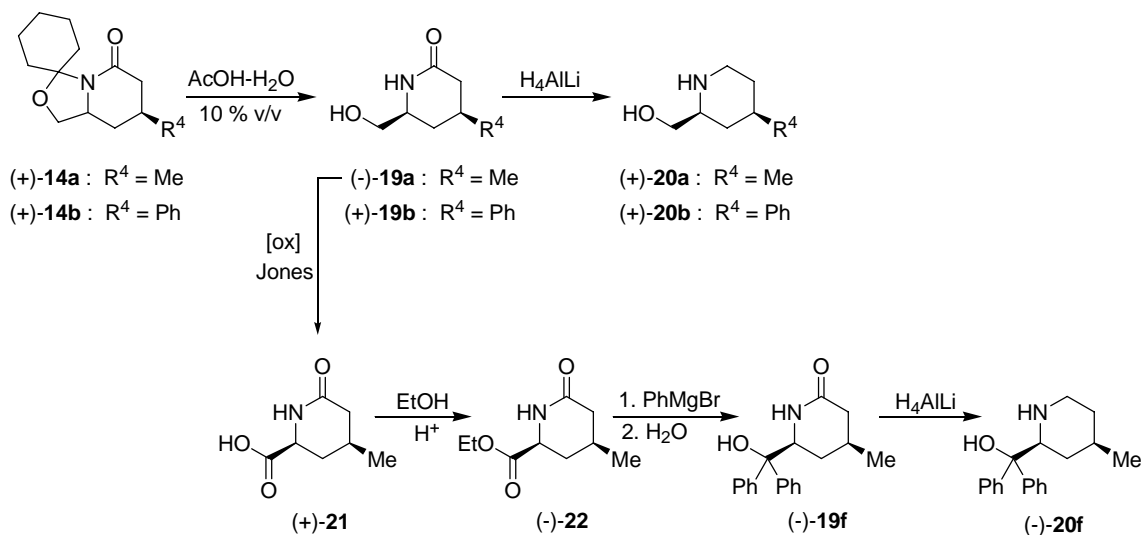
Entrada	Producto	Estructura	Configuración	Rto. (%)
1	(-)- 5a		4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>	70
2	(+)- 6		4 <i>R</i> ,6 <i>R</i>	77
3	(+)- 7		4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>	71
4	(-)- 5b		4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>	100
5	(-)- 5c		3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	65
6	(-)- 5d		3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>S</i>	96
7	(-)- 8		4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>	58
8 ^a	18		4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>	84

^a Intermedio aislado*E. Obtención y caracterización de 2-piperidinilmetanoles 4-sustituidos*

La síntesis de los 2-piperidinilmetanoles (+)-**20a**, (+)-**20b** y (-)-**20f** se llevó a cabo a partir de las lactamas (+)-**14a** y (+)-**14b**, siguiendo dos métodos distintos, para obtener los alcoholes primarios o terciarios (esquema 24).

El primer paso, común a ambos métodos, supone la hidrólisis del acetal mixto que condujo a los amido-alcoholes (-)-**19a** y (+)-**19b**. Estos compuestos se pueden reducir con LiAlH₄ para dar los aminoalcoholes (+)-**20a** y (+)-**20b**.

El segundo método para conseguir el alcohol terciario (-)-**20f**, supone la oxidación del amido-alcohol (-)-**19a** al ácido carboxílico, esterificación y adición sucesiva de bromuro de fenilmagnesio y, por último, reducción del grupo amida (esquema 24).



Esquema 24.

La hidrólisis de los acetales mixtos (+)-**14a** y (+)-**14b** se llevó a cabo por calefacción a reflujo en una disolución acuosa de AcOH (10%) durante toda la noche. Después de la neutralización con NaHCO₃ se obtuvieron ambos amidoalcoholes con buenos rendimientos (100% y 87% respectivamente), y sin purificación adicional se redujeron con LiAlH₄ en THF a -78 °C, para dar los aminoalcoholes (+)-**20a** (97%) y (+)-**20b** (87%) como productos puros.

Para sintetizar el aminoalcohol terciario, el compuesto (-)-**19a** se oxidó con el reactivo de Jones en acetona seca, de 0 °C a temperatura ambiente, obteniéndose el amidoácido (+)-**21** (87%). Su posterior esterificación con cloruro de tionilo en etanol anhidro condujo al amidoéster (-)-**22** con un rendimiento del 83%.

La adición de PhMgBr, en éter etílico a 0 °C, sobre (-)-**22** permitió la obtención del amido-alcohol (-)-**19f** (72%), que fue reducido en el último paso de la síntesis con LiAlH₄ en THF, para dar el aminoalcohol (-)-**20f** (82%).

La estructura de todos estos compuestos fue determinada mediante el análisis de sus espectros de ¹H y ¹³C-RMN, comprobándose igualmente la pureza diastereomérica de los mismos.

3.1.3 Evaluación de ligandos de tipo 2-piperidinilmetanoles en la adición de dietilzinc a benzaldehído

Es un hecho conocido que la coordinación de reactivos organometálicos por compuestos electrodonadores exalta la nucleofilia de los mismos. Este hecho ha llevado a preparar sistemas de activación de compuestos organometálicos poco nucleófilos, como los organozínicos, con átomos de nitrógeno y/u oxígeno, y diversas funcionalidades (aminas, alcoholes, amidas, éteres, tioéteres, etc) de tipo bi- o polidentado, y de esqueleto muy variado. Así, si el esqueleto presenta un elemento de quiralidad, se dispone de una herramienta para generar enantioselectividad en las reacciones de adición nucleófila a compuestos carbonílicos proquirales.

Las primeras reacciones de activación de este tipo se llevaron a cabo sobre organomagnesianos y organolíticos.^{62,63,70,184,185} Estos métodos requieren cantidades estequiométricas ya que estos compuestos organometálicos son reactivos *per se* y compiten con el reactivo quiral para dar los alcoholes racémicos.

Los compuestos organozínicos se conocen desde hace mucho tiempo; E. Frankland¹⁸⁶ descubrió el dietilzinc en 1849, y hoy en día existen métodos bien establecidos para la preparación de compuestos organozínicos.^{59,187,188} Las reacciones de adición de dialquilzinc a aldehídos son mucho más lentas que las reacciones de alquil litios y reactivos de Grignard^{187,188} y esto impidió que los compuestos organozínicos se utilizaran en síntesis orgánica en la alquilación de aldehídos (no obstante se utilizaron en otras reacciones: Reformatsky o Simmons-Smith). Sin embargo, con el desarrollo de los ligandos quirales la reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos se convirtió en el centro de atención para evaluar distintos tipos ligandos quirales, no solo en cuanto a su efecto catalítico, sino también, en cuanto a su eficacia sobre el control estereoquímico de la reacción.

¹⁸⁴ a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219. b) Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491.

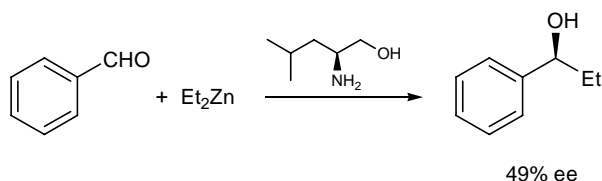
¹⁸⁵ a) Mazaleyrat, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4585. b) Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5187. c) Seebach, D.; Beck, A. W.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 3673. d) Reetz, M. T.; Kuenhohner, T.; Wüning, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5711. e) Tomioka, K.; Nakajima, M.; Kroga, K. *Chem. Lett.* **1987**, 65.

¹⁸⁶ Frankland, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, 71, 171; 213.

¹⁸⁷ Nützel, K.; *Methoden der Organischen Chemie; Metallorganische Verbindungen Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Zn, Cd*; Thieme: Stuttgart, **1973**; vol 13/29, 552.

¹⁸⁸ Marx, B.; Henry-Basch, E.; Freon, P. *C. R. Acad. Sci. Ser. C.* **1967**, 264, 1967.

Los β -aminoalcoholes quirales han sido los ligando más utilizados, ya que muchos de ellos tienen un origen natural, otros son derivados del *chiral pool* o se han sintetizado a partir de *building blocks* adecuados.⁵⁸ Oguni y Omi fueron los primeros en utilizar *S*-leucinol como catalizador quiral en la reacción de dietilzinc y benzaldehído para obtener 1-fenilpropanol con una pureza óptica moderada (49 % ee)^{64,65} - figura 1-.

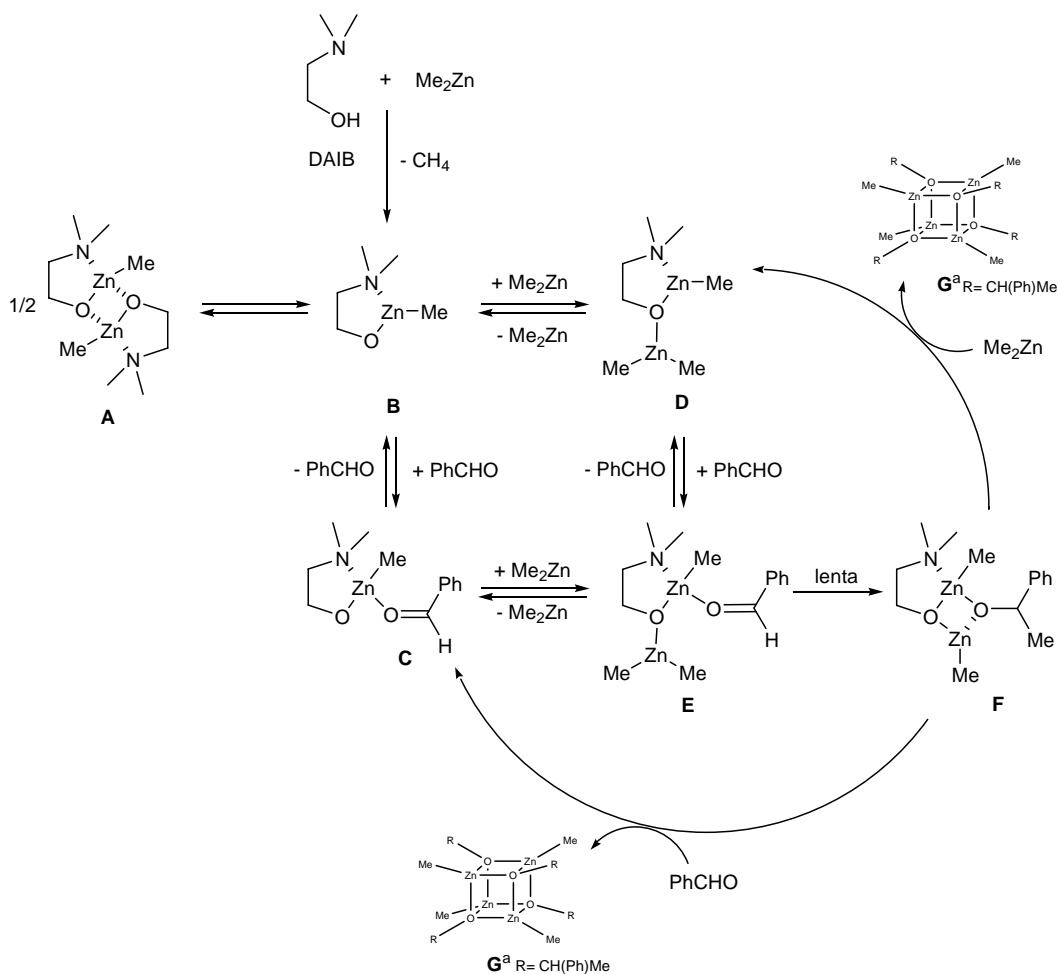


Esquema 25. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por (*S*)-leucinol.

La acción catalítica del β -aminoalcohol reside en que la coordinación al átomo de Zn modifica la estructura lineal del dietilzinc ($L_{\text{Zn-C}} \sim 1.95 \text{ \AA}$) que es apolar, y transforma ésta en una estructura tetraédrica con elongación de los enlaces C-Zn, lo que determina que la especie sea más reactiva. Estas especies pueden asociarse para dar dímeros en los que el zinc es todavía un centro coordinativamente insaturado y pueden estabilizarse por coordinación de moléculas de disolvente o formando agregados, pero también pueden disociarse en presencia de reactivos básicos y/o nucleófilos desempeñando un papel muy singular en el mecanismo y en el estereocontrol.

El mecanismo de estas reacciones ha sido estudiado por Noyori después de descubrir la eficacia catalítica del (-)-3-*exo*-(dimetilaminoisoborneol) (DAIB), que da lugar a un exceso enantiomérico de (*S*)-1-fenilpropanol de hasta un 99%, con cargas de catalizador entre 2-8% y rendimientos cuantitativos.⁶⁷ Además, un hecho muy importante relacionado con el descubrimiento del DAIB es que éste ejerce una “amplificación quiral” en la reacción, es decir, no existe linealidad entre la pureza óptica del ligando y el exceso enantiomérico de los productos. Así, con una carga de catalizador de 8% mol de DAIB (15% ee) puede obtenerse un 95% de exceso enantiomérico en (*S*)-1-fenilpropanol (véase 3.3.2).^{67,68}

Estos hechos están soportados en el siguiente mecanismo, que ha sido contrastado con un análisis exhaustivo de algunas especies intermedias por métodos cristalográficos de rayos X (intermedio **A** en el esquema 26) y, en otros casos, por métodos crioscópicos y experimentos de ^1H y ^{13}C -RMN a temperatura variable (especies **A**, **C** y **D**).⁷²



Esquema 26. Ciclo catalítico de la alquilación (metilación) de benzaldehído con Me_2Zn en presencia de DAIB.

En primer lugar el dimetilzinc reacciona con el ligando, eliminándose una molécula de metano y formándose el alcóxido de zinc que está presente en forma de dímero, **A**. Este complejo es inerte a la alquilación, sin embargo es el precursor del verdadero catalizador de la reacción, el alcóxido **B**. Una molécula de benzaldehído o de dimetilzinc provoca la ruptura reversible del complejo **A**. El complejo **D**, también bimetalítico, presenta una elevada fluxionalidad como se ha demostrado por experimentos de ^1H -RMN (entre 25 y $-50\text{ }^\circ\text{C}$). Cuando se introduce otro equivalente de dimetilzinc se forma un nuevo complejo **E**, en equilibrio rápido con los anteriores, a partir del cual se realiza la transferencia del radical alquilo (metilo) al centro electrófilo del aldehído (etapa lenta). El alcóxido de litio-producto **F** intercambia ligando bien con el sustrato o con una nueva molécula de dimetilzinc para liberar el producto **G**, cerrándose el ciclo catalítico. Como puede observarse el alcóxido de zinc **B** generado *in situ* actúa como un catalizador multifuncional, activando tanto el reactivo

organozíncico (por coordinación con el átomo de oxígeno) como el compuesto carbonílico (por coordinación con el átomo de zinc del alcóxido), además de controlar la estereoselectividad de la reacción.

Los resultados que se recogen en esta memoria se han discutido a la luz de estos antecedentes. A continuación se presentan los resultados en su conjunto, para que pueda compararse la eficacia de los diferentes ligandos en relación a su actividad catalítica y a la enantioselectividad que inducen.

A. Efectos catalíticos y enantioselectividad

En la tabla 8 se han recogido los resultados observados en la reacción de referencia (benzaldehído con dietilzinc) en presencia de los ligandos sintetizados por nosotros. Todos los experimentos se llevaron a cabo en tolueno, en condiciones estándar: PhCHO:ligando*:Et₂Zn (1.1 M en tolueno) = 1:0.05:1.8; solución 0.125 M de benzaldehído en tolueno (8 mL); a temperatura ambiente y en el tiempo indicado en cada caso. Las condiciones del análisis por CG son: Columna CYCLODEX-B (30m x 0.252mm x 0.25 μ m); temperatura, 120 °C; gas portador, Helio (1.1 mL/min); tiempos de retención, t_R(R)=7.9 min y t_R(S)=8.2 min.

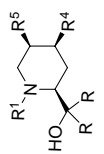


Tabla 8. Adición de Et₂Zn a benzaldehído catalizada por β-aminoalcoholes de base piperidina.^a

Entrada	L	R ¹	R ⁴ /R ⁵	R	t _R (h)	% conv. ^b	% ee (conf) ^b
ZnEt ₂							
1	(-)-9a	Chex	H/H	H	1	79	57 (R)
2	(-)-9a	Chex	H/H	H	2	93	57 (R)
3	(-)-9b	Bn	H/H	H	1	26	50 (R)
4	(-)-9b	Bn	H/H	H	2	35	52 (R)
5	(+)-9c	Me	H/H	H	1	16	53 (R)
6	(+)-9c	Me	H/H	H	2	22	53 (R)
7	(-)-10	Me	H/H	Ph	1	23	5 (R)
8	(-)-10	Me	H/H	Ph	2	31	8 (R)
9	(-)-5a ^d	Chex	Me/H	H	-	-	-
10	(-)-5a ^d	Chex	Me/H	H	2	84	76 (R)
11	(-)-8	Chex	Me/H	Ph	1	60	78.5 (S)
12	(-)-5b	Chex	Ph/H	H	2	39	32 (R)
13	(-)-5c	Chex	[CH ₂] ₃	H	24	85	43 (R)
14	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	1	14	27 (R)
15	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	2	24	32 (R)
16	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	24	85	31 (R)
BuLi ^c / ZnEt ₂							
1	(-)-9a	Chex	H/H	H	1	45	60 (R)
2	(-)-9a	Chex	H/H	H	2	70	60 (R)
3	(-)-9b	Bn	H/H	H	1	50	27 (R)
4	(-)-9b	Bn	H/H	H	2	69	26 (R)
5	(+)-9c	Me	H/H	H	1	17	12.5 (R)
6	(+)-9c	Me	H/H	H	2	28	17 (R)
7	(-)-10	Me	H/H	Ph	1	50	2 (R)
8	(-)-10	Me	H/H	Ph	2	68	1 (R)
9	(-)-5a ^d	Chex	Me/H	H	1	46	81.2 (R)
10	(-)-5a ^d	Chex	Me/H	H	2	71	81.5 (R)
11	(-)-8	Chex	Me/H	Ph	1	84	82.2 (S)
12	(-)-5b	Chex	Ph/H	H	2	39	19 (R)
13	(-)-5c	Chex	[CH ₂] ₃	H	-	-	-
14	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	1	9	9.4 (R)
15	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	2	18	12 (R)
16	(-)-5d	Chex	[CH ₂] ₄	H	24	71	19.6 (R)

^a Todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones estándar: PhCHO:ligando:Et₂Zn (1.1 M en tolueno) = 1:0.05:1.8; solución 0.125 M de benzaldehído en tolueno (8 mL); a temperatura ambiente y en el tiempo indicado en cada caso.

^b Determinado por CG. Configuración establecida a partir de la rotación óptica (medida en CHCl₃) por comparación con los datos de la bibliografía.

^c Utilizando cantidad estequiométrica de n-BuLi para la formación del alcóxido inicial.

^d También se ha probado la eficacia de este catalizador en la adición de dietilzinc y 3-fenilpropionaldehído (77% ee (R)).

Para facilitar la lectura y discusión de los datos se han trasladado a las figuras 49 y 50 las variaciones observadas, tanto en la reactividad (% de conversión a 2 horas) como en el exceso enantiomérico, de dos series estructurales [$R^4=H$: $R^1=Chex((-)-9a)$, $R^1=Bn((-)-9b)$, $R^1=Me((+)-9c)$] -figura 49- y [$R^1=Chex$: $R^4=Me((-)-5a)$, $R^4=Ph((-)-5b)$, $R^4=[C_4]((-)-5d)$] -figura 50- para las que se modificaron las condiciones de formación del verdadero catalizador (dietilzinc o *n*-BuLi, en cantidades estequiométricas respecto del ligando).

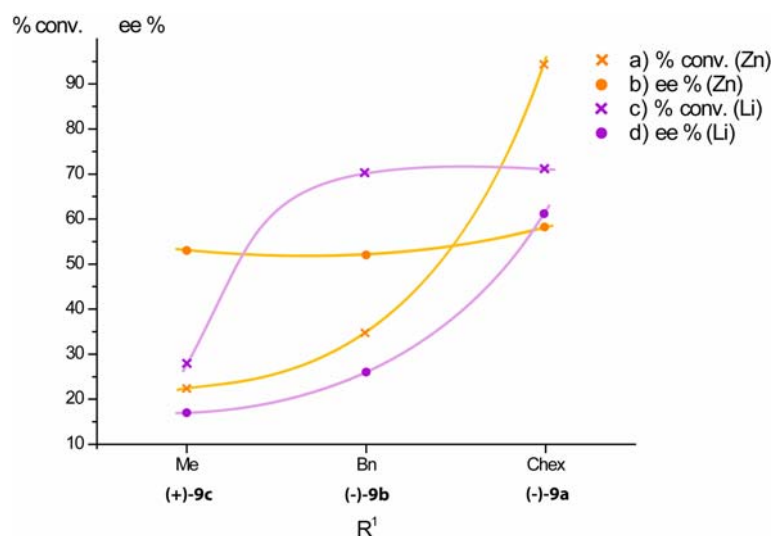


Figura 49. Variación de la conversión y de la enantioselectividad con la naturaleza de R^1 en los ligandos **9a**, **9b** y **9c**

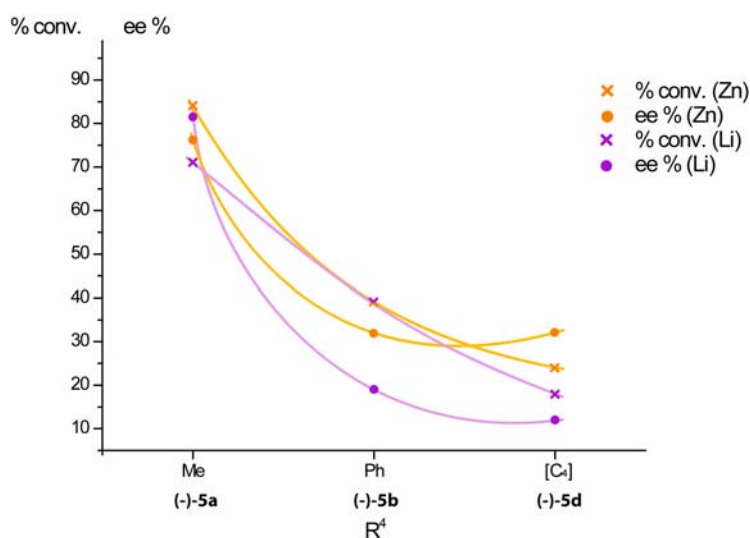


Figura 50. Variación de la conversión y de la enantioselectividad con la naturaleza de R^4 en los ligandos **5a**, **5b** y **5d**

Por motivos de claridad se ha utilizado una línea continua para marcar las variaciones observadas en las dos series estructurales, dada la conjunción de cuatro análisis correlativos en cada una de las gráficas.

Obviamente, los datos correspondientes a los compuestos (-)-**10** (entradas 7 y 8) y (-)-**8** (entrada 11) no se han incorporado al análisis gráfico, pero si se ha establecido un comportamiento paralelo para los mismos.

Como puede observarse, la variación de la actividad catalítica con la naturaleza del ligando R^1 es muy distinta, si se considera la reacción del alcóxido de zinc o la del alcóxido de litio (figura 49), aunque sigue el mismo hábito ($\text{Chex} > \text{Bn} > \text{Me}$; entradas 2, 4 y 6 de la tabla 8). Se observa que el ligando (-)-**9b** ($R^1=\text{Bn}$) incrementa su eficacia catalítica con litio, pero lo contrario sucede con (-)-**9a** ($R^1=\text{Chex}$). También se observa una variación en el estereocontrol al pasar del alcóxido de zinc al de litio, manteniéndose prácticamente constante el nivel de estereocontrol a favor de (*R*)-1-fenilpropanol (*unlike-induction*)* en el caso de (-)-**9a** ($R^1=\text{Chex}$), y disminuyendo drásticamente esta estereoinducción en los otros dos casos considerados, (-)-**9b** ($R^1=\text{Bn}$) y (+)-**9c** ($R^1=\text{Me}$) –figura 49-.

Por otra parte, también se han observado variaciones en la reactividad de los catalizadores que proceden de (-)-**5a** (entrada 10), (-)-**5b** (entrada 12), (-)-**5c** (entrada 13), y (-)-**5d** (entrada 15) al modificar la naturaleza de R^4 (figura 50), y lo mismo ocurre cuando se modifica el carácter primario de grupo hidroxilo en la cadena del ligando introduciendo el resto *gem*-difenílo ((-)-**10**, entrada 8 y (-)-**8**, entrada 11). Los valores más altos de eficacia catalítica se han observado para $R^4=\text{Me}$ ((-)-**5a** y (-)-**8**, entradas 10 y 11; figura 50) tanto para el catalizador de zinc como para el de litio.

La variación de la enantioselectividad observada para los ligandos: (-)-**5a** >> (-)-**5c** > (-)-**5b** ~ (-)-**5d** (*unlike-induction*) es más radical con el alcóxido de litio que con el de zinc. Esto es el resultado de una disminución importante de la enantioselectividad para $R^4=\text{Ph}$ y $R^4=[\text{C}_4]$ (figura 50), mientras el estereocontrol permanece prácticamente constante para $R^4=\text{Me}$ con el alcóxido de zinc o de litio.

De este análisis cabe concluir que el incremento de la reactividad de los catalizadores de litio respecto a los de zinc esta relacionado con un incremento en el porcentaje de (*S*)-1-fenilpropanol. Esto también se observa en los ligandos que poseen

* Definimos la *like-induction* como aquella en la que el producto de la reacción tiene la misma configuración que la fuente quiral empleada, frente a la *unlike-induction* en la que la configuración del producto es opuesta a la del ligando quiral.

el resto *gem*-difenílo en la cadena ((-)-**10**, entrada 8 y (-)-**8**, entrada 11) para los que el aumento de reactividad de la reacción con el alcóxido de litio se refleja en un ligero incremento del porcentaje de alcohol *S*, en cada caso.

Indudablemente, este hallazgo es indicativo de que el alcóxido de litio estabiliza en mayor medida la vía de reacción conducente a la *like-induction* (alcohol *S*) que aquella que conduce a la *unlike-induction* (alcohol *R*), aunque sigue predominando esta última en las dos series consideradas en el análisis. Sobre esta cuestión se volverá en el apartado 3.1.4.

B. Amplificación de la enantioselectividad

Oguni y colaboradores⁶⁶ fueron los primeros investigadores que descubrieron una *amplificación de la inducción asimétrica* en las reacciones de alquilación de benzaldehído y dietilzinc en presencia de β -aminoalcoholes: (-)-PDB, (+)-PyDB y (-)-DDB (figura 51).

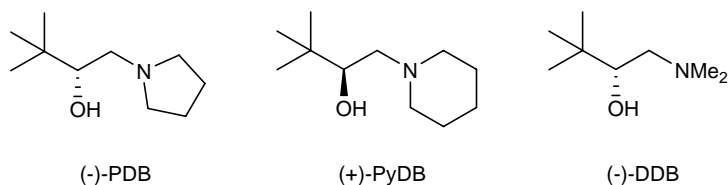
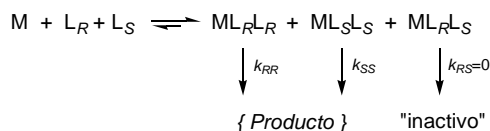


Figura 51. Primeros ligandos descritos de tipo β -aminoalcohol con efectos no lineales sobre la enantioselectividad.

Estos catalizadores (20 % ee) condujeron en cada caso a productos enantioméricos, en un exceso de 87 %, 73 % y 60 %, respectivamente. La ausencia de proporcionalidad entre la pureza óptica de los ligandos y la de los productos fue denominada por los autores como *amplificación de la inducción asimétrica*. Estos efectos *no lineales* fueron explicados en términos de la formación de dímeros homo- y heteroquirales que existen en disolución en un equilibrio dinámico. La diferente estabilidad cinética de estos dímeros fue probada a partir de los catalizadores PDB (60 % ee) y *rac*-PDB que pueden prepararse e identificarse mediante sus datos cristalográficos. El primer catalizador fue 5.5 veces más reactivo que el segundo. La formación de estos dímeros en disolución fue también establecida a partir de la determinación del peso molecular de las especies mediante métodos crioscópicos.

Los autores propusieron un esquema cinético (esquema 27), según el cual la especie organometálica está constituida por dos tipos de ligandos L_R y L_S , de configuración opuesta, para formar dos tipos de dímeros, homoquirales y heteroquirales (ML_RL_R/ML_SL_S y ML_RL_S , respectivamente).



Esquema 27. Especies dimeras asociadas en equilibrio y condiciones cinéticas para la amplificación de la enantioselectividad.

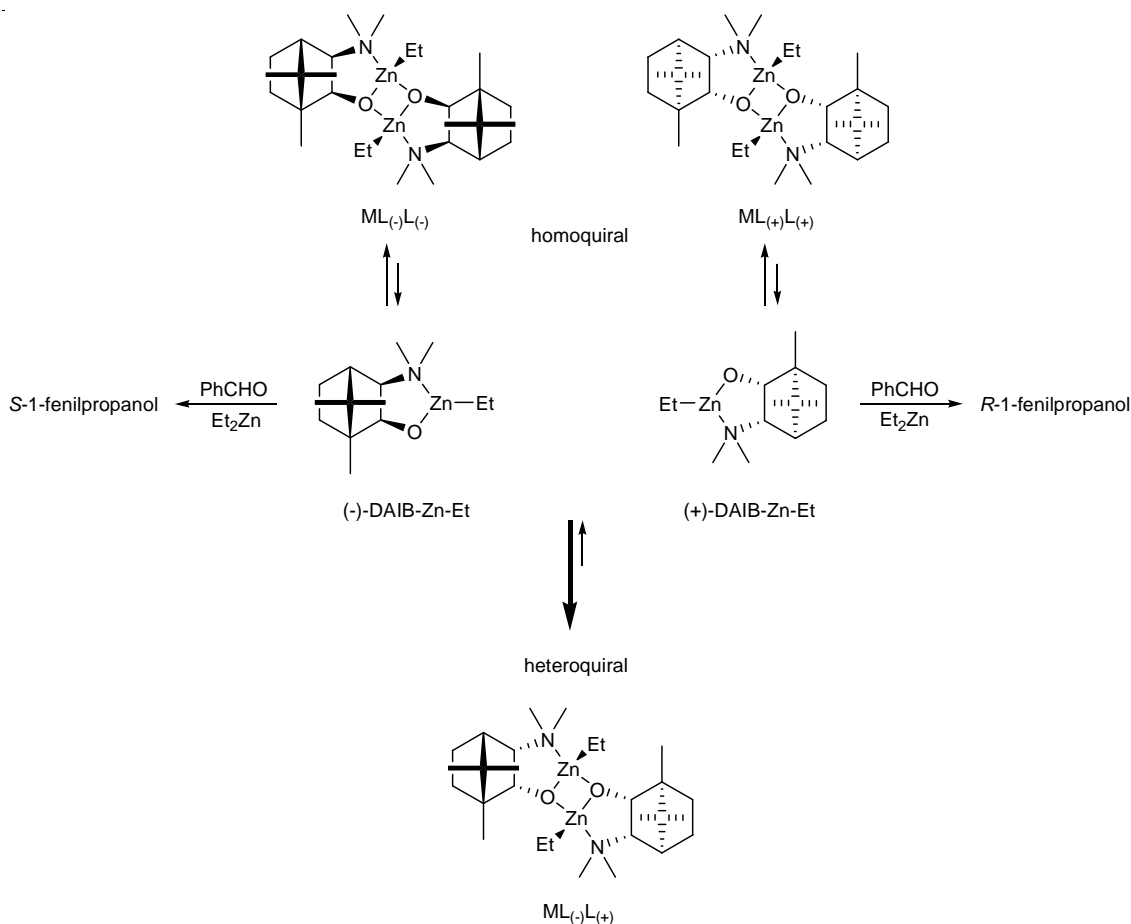
En 1989, Noyori y col. publicaron un estudio mecanístico sobre el catalizador (-)-DAIB en la alquilación de aldehídos.⁶⁸ Estos autores también observaron un fuerte efecto de amplificación de la enantioselectividad,^{68,189} (+)-NLE, utilizando (-)-DAIB (15% ee) para obtener (S)-1-fenilpropanol (95% ee). Los autores sugirieron que tal efecto era originado por mecanismos de autoasociación conducentes a especies homo- y heteroquirales (esquema 28). Un estudio paralelo de la influencia de la cantidad de catalizador quiral [(-)-DIAB del 14% de ee] en el resultado estereoquímico de la reacción, permitió probar que la eficiencia (nº de moles de enantiómero-producto / nº de moles de catalizador quiral) del precatalizador homoquiral es 1200 veces más elevada que la de este catalizador en la mezcla enriquecida al 14%.

La existencia y el comportamiento de estos dímeros representados en el esquema 28 fueron confirmadas por diversos experimentos: determinación de pesos moleculares mediante métodos crioscópicos y experimentos de RMN de los dímeros homoquirales y heteroquirales con benzaldehído, así como el estudio cristalográfico de ambos dímeros.

La diferente estabilidad cinética de los dímeros homoquirales y heteroquirales de DAIB pudo explicarse con los datos cristalográficos. Los dímeros homoquirales presentan simetría C_2 con un anillo de Zn_2O_2 de cuatro miembros y una relación *sin* entre los restos etilo unidos a los átomos de zinc. El anillo Zn_2O_2 presenta una configuración relativa *endo* respecto al esqueleto bicíclico del DAIB con el que se fusiona. El dímero heteroquiral tiene simetría C_i (es un diastereómero *meso*) y también presenta una configuración *endo* para la fusión de los anillos de DAIB y Zn_2O_2 , pero los fragmentos de DAIB están relativamente en *anti*, lo que implica una gran estabilidad.

¹⁸⁹ Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832.

Así, cuando se usan mezclas enantioméricas enriquecidas, el enantiómero minoritario forma, con parte del enantiómero mayoritario, el complejo heteroquiral más estable, mientras que el enantiómero remanente forma dímero homoquiral que se disocia más rápidamente al verdadero catalizador, mientras el enantiómero minoritario no participa en la reacción.



Esquema 28. Dímeros homoquirales y heteroquirales formados con DAIB y Et₂Zn.

Otros investigadores han encontrado efectos análogos con otros ligandos quirales para esta reacción de alquilación nucleófila modelo, pero también para otras reacciones. Estos efectos han sido analizados por Kagan y col. a la luz de diversos modelos matemáticos que permiten su evaluación.^{190,191}

Por nuestra parte hemos llevado a cabo el estudio del ligando (-)-**5a**, a partir del ligando puro y de su enantiómero (ee 71%). El sistema presenta un comportamiento no

¹⁹⁰ Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922.

¹⁹¹ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 456.

lineal, con una máxima desviación para un 20 % de exceso enantiomérico en el ligando, que corresponde a un 50 % de ee en los productos (figura 52).

Posiblemente, la coexistencia en equilibrio de diferentes especies diastereoméricas formadas en la fusión *cis/trans* entre el ciclo de piperidina y el metalaciclo condicione el valor de la constante de este equilibrio (esquema 27). Según esto, la extensión en que se forman los dímeros heteroquirales puede ser baja, siendo este un factor que minimiza la amplitud del efecto no lineal.^{190,191} Por otra parte, un factor de enantioselectividad k_{RS}/k_{SS} próximo a cero ($0 < k_{RS}/k_{SS} < 1$) es un caso ideal que acentuaría la magnitud de dicho efecto. En nuestro caso este factor no ha sido medido pero podría ser responsable del discreto efecto observado.

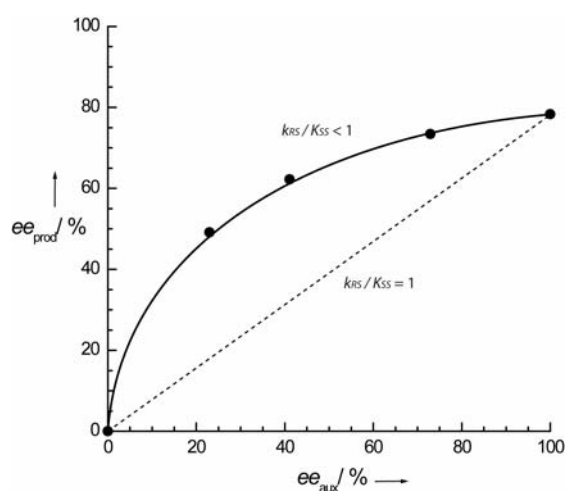


Figura 52. Efecto no lineal encontrado para el ligando (-)-5a.

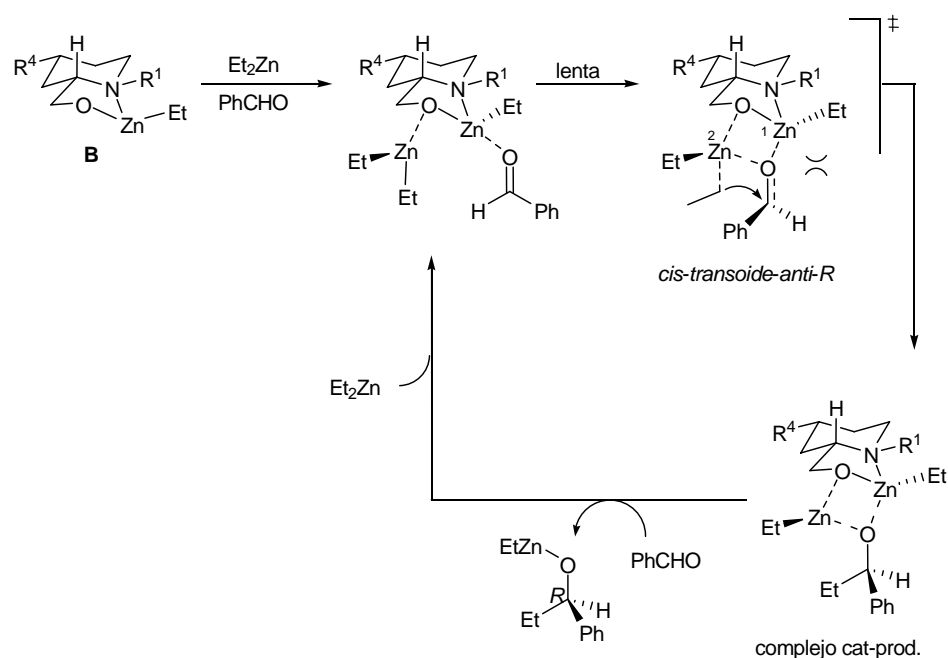
C. Análisis de la enantioselectividad

El curso stereoquímico de las reacciones de dietilzinc y benzaldehído en presencia de los ligandos quirales podría ser interpretado sobre la base de los estados de transición propuestos por Noyori y col.^{67,70,192} En el esquema 29 se ha representado esquemáticamente el perfil cinético de la reacción, utilizando para ello un ligando genérico del tipo de los estudiados en este trabajo. Por motivos de claridad se indica una única vía de reacción que conduce al (R)-1-fenilpropanol a través del estado de transición *cis-transoide-anti R*. Esta nomenclatura hace referencia a la configuración

¹⁹² a) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. b) Noyori, R.; Suga, S.; Kawai, K.; Okada, S.; Kitamura, M.; Oguni, N.; Hayashi, M.; Kaneko, T.; Matsuda, Y. *J. Organomet. Chem.* **1990**, 382, 19.

relativa de los átomos de la fusión que constituyen el sistema tricíclico 6/5/4 (H/R^1 : *cis*; $R^1/Et-Zn^1$: *transoide*; $Zn^1-Et/Et-Zn^2$: *anti*) y, adicionalmente, la proquiralidad del grupo carbonilo. En adelante denominaremos a este tipo de estados de transición como 5/4/4 en referencia al modelo de Noyori, con independencia del esqueleto cíclico de nuestros ligandos.

Como ha sido establecido, el perfil cinético de la reacción supone: 1) la generación del catalizador **B** que es un alcóxido de zinc formado por reacción entre el ligando y dietilzinc y que, en los casos que nos ocupan, puede tener una configuración *cis* o *trans*, dependiendo de la disposición relativa de los sustituyentes en los átomos de la fusión de los anillos 6/5; 2) la interacción del catalizador con los reactantes que conduce, entre otros, a un estado de transición tetracíclico en el que la configuración relativa de los estereocentros y la proquiralidad del sustrato (*Re*-facial) condiciona su estabilidad y, por tanto, la de otros estados de transición competitivos que pudieran postularse; 3) finalmente, el complejo catalizador-producto cierra el ciclo catalítico por desplazamiento del producto (como alcóxido de zinc), mediante el ataque del sustrato y del reactivo (véase 3.3).



Esquema 29. Intermedios reactivos y geometría de un estado de transición hipotético del tipo de los evaluados por Noyori para la reacción de alquilación de benzaldehído con dietilzinc, catalizada por β -aminoalcoholes quirales.

En el esquema 29 solamente se ha representado una de las aproximaciones basadas en los estados de transición 5/4/4 postulados y calculados por Noyori para la reacción modelo, en presencia del ligando (-)-DAIB (véase apartado 1.2). En nuestro caso, dado que el átomo de nitrógeno es un centro estereogénico adicional en el estado de transición, existen desde del punto de vista teórico 2^4 aproximaciones geométricas para la secuencia 6/5/4/4 (16 estados de transición) considerando la doble proquiralidad del sustrato de la reacción.

Noyori y Yamakawa⁷¹ han demostrado que la formación preferente ($\leq 95\%$ ee) del (*S*)-1-fenilpropanol inducida por (-)-DAIB tiene su origen en las diferentes energías de cuatro estados de transición del tipo 5/4/4 con una configuración *sin/anti* de los restos etilo que no se transfieren (modelo basado en Me_2Zn), unidos a los átomos de Zn^1 y Zn^2 , pudiendo darse la doble proquiralidad del sustrato en cada uno de ellos (*anti-R*, *anti-S*, *sin-R* y *sin-S*) –figura 53–.

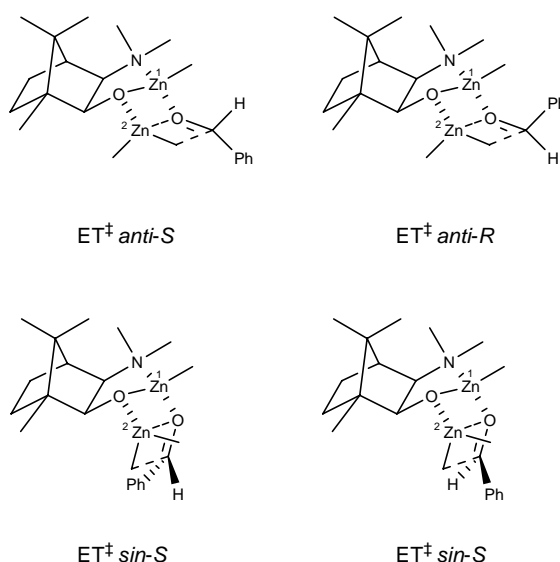


Figura 53. Estados de transición propuestos por Noyori para la reacción de dietilzinc y benzaldehído catalizada por (-)-DAIB.^{67,70,192}

Dadas las características estructurales del (-)-DAIB la vía de reacción *anti-S* resulta favorecida por un valor inferior a $3.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respecto a la *anti-R*; $3.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respecto a la *sin-R* y $4.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ en relación a la *sin-S* que resultó ser el estado de transición más inestable (las energías relativas se determinaron al nivel B3LYP/6-31G(d) para C, H, O, N y B3LYP/[8s5p3d][1Hs5pd⁵] para el Zn; tabla 1).

Desde el punto de vista de interacciones estéricas, el estado de transición *anti-S*, es más estable que el *anti-R* debido a que el grupo fenilo del benzaldehído se dispone en *anti* respecto del resto etilo unido al Zn^1 .

En general, en las geometrías referidas, las interacciones de no enlace tienden a minimizarse por modificaciones apropiadas de las longitudes de los enlaces y del valor de los ángulos. Así, la repulsión entre el fenilo y el metilo unido al átomo de Zn^1 en el estado de transición *anti-R*, tiene su origen en una distancia de 2.383 Å entre el radical metilo y el C_{orto} del resto fenilo, que es más corta que la suma de los radios de Van der Waals (2.4 Å). Para mitigar este efecto, el ángulo $\text{Zn}^1\text{-O-C}_{\text{proR}}$ en este estado de transición pasa a ser de 138°, desde un valor de 118.5° que tiene en el estado de transición *anti-S*.

Las estructuras de los estados de transición *sin* son menos estables que los *anti* debido a la repulsión coulombica de los grupos Me-Zn^1 y Me-Zn^2 (-0.67 ua en el *sin-R*, -0.65 ua y 0.66 ua en el *sin-S*). Por otra parte, la repulsión estérica entre los grupos metilo unidos al átomo de nitrógeno y los átomos de hidrógeno unidos al carbono *orto* del fenilo debe ser fuerte en el ET^\ddagger *sin-R* ya que esa distancia es más corta que la suma de los radios de Van der Waals correspondientes. Esta congestión estérica es todavía más importante en el ET^\ddagger *sin-S*, y a esto se suma una fuerte interacción N-Me/ Me-Zn^2 (resto que se transfiere). Esta particularidad ha sido también observada en un sistema referible, por Vidal-Ferrán y col.,^{160,164} utilizando un método semiempírico AM1 o de tipo ONIOM (tabla 1) para analizar la geometría de tipo 5/4/4 calculada por Noyori mediante un método *ab initio*.⁷²

Hasta la fecha, no son muchos los trabajos teóricos que han aparecido (véase 1.4), sin embargo, el modelo de Noyori es la base de múltiples racionalizaciones que se han llevado a cabo para explicar el sentido de la enantioselectividad en la utilización de ligandos muy diversos.

No obstante, el análisis de casos como los que nos ocupan, para los que existen, al menos, dieciséis estados de transición susceptibles de ser analizados, puede ser simplificado sobre la base de los modelos establecidos, siguiendo las pautas que más adelante se describen.

• *Influencia de la naturaleza de los sustituyentes*

En la tabla 9 se han recogido, junto a los rasgos estructurales diferentes de los ligandos, los resultados observados, tanto en la reacción catalizada por dietilzinc, como en aquellos casos en los que se formó el alcóxido de litio por adición de *n*-BuLi a la disolución del ligando.

Tabla 9. Variación de la enantioselectividad en las reacciones de dietilzinc y benzaldehído, en presencia de los ligandos de tipo β -aminoalcoholes 1,4(5)-sustituídos.^{a,b}

Entrada	Ligando	R	R ¹	R ⁴ -(R ⁵)	$[\alpha]_D^{25}$ ^c	ee ^{d,f}	ee ^{e,f}
1	(-)- 9a	H	Chex	H	-37.6	57	60
2	(-)- 9b	H	Bn	H	-31.4	52	26
3	(+)- 9c	H	Me	H	+3.9	53	17
4	(-)- 10	Ph	Me	H	-75.8	8	1
5	(-)- 5a ^g	H	Chex	Me	-27.8	76	82
6	(-)- 8	Ph	Chex	Me	-25.1	79(<i>S</i>)	82(<i>S</i>)
7	(-)- 5b ^h	H	Chex	Ph	-10.9	32	19
8	(-)- 5c ⁱ	H	Chex	-(CH ₂) ₃	-25.6	43	-
9	(-)- 5d ⁱ	H	Chex	-(CH ₂) ₄	-25.3	32	12
10	(+)- 6 ^j	H	Chex	Me	+13.8	22(<i>S</i>)	-
11	(+)- 7 ^k	H	Chex	Me	+19.7	73(<i>S</i>)	-

^a Todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones estándar: PhCHO:ligando:Et₂Zn (1.1 M en tolueno) = 1:0.05:1.8; solución 0.125 M de benzaldehído en tolueno (8 mL); a temperatura ambiente y durante dos horas de reacción.

^b La configuración de los ligandos es 2*S*,4*R* salvo que se especifique lo contrario.

^c Determinados a 25 °C en disoluciones de CHCl₃ y a las concentraciones indicadas en la parte experimental de la memoria.

^d Utilizando dietilzinc en la formación del complejo.

^e Utilizando *n*-butil litio para la formación del complejo inicial. Todos los ee fueron determinados por CG quiral.

^f Determinado por CG. Configuración establecida a partir de la rotación óptica (medida en CHCl₃) por comparación con los datos de la bibliografía. La configuración es *R* salvo que se especifique lo contrario.

^g También se ha probado la eficacia de este catalizador en la adición de dietilzinc y 3-fenilpropionaldehído (77% ee (*R*)).

^h La configuración es 2*S*,4*S*.

ⁱ Configuración relativa *cis*.

^j La configuración es 2*R*,4*R*.

^k La configuración es 2*R*,4*S* (71% ee).

Según puede observarse en la tabla 9 (entradas 1-3), el nivel de stereocontrol apenas varía con la naturaleza del sustituyente R¹ en las reacciones llevadas a cabo con

el catalizador de Zn pero es acusado en las reacciones realizadas en presencia del catalizador de litio. Como es conocido, la formación del alcóxido de litio da lugar a geometrías más compactas, tanto para el catalizador como para los estados de transición derivados.¹⁹³ Así, el resto ciclohexilo, más voluminoso que metilo o bencilo genera una importante estereoselección como consecuencia de la fuerte coordinación del litio por los centros básicos del ligando bidentado. Es importante observar que el ligando (-)-**10** (entrada 4) es el que determina el peor stereocontrol, a pesar del carácter terciario del resto hidroximetilo que exalta el carácter básico del oxígeno para conducir a estados de transición más compactos. Este resultado contrasta con el referido para el análogo de la *N*-metilprolina (ee 92% *S*)¹⁹³ y de la *N*-bencilprolina (ee 72% *S*)¹⁹⁴, y defrauda en relación al carácter *mágico* que se ha asignado a esta modificación estructural por los efectos amplificadores que tiene sobre la enantioselectividad de las reacciones catalizadas.¹⁹⁵

Los ligandos (-)-**5a** y (-)-**8** (entradas 5 y 6) marcan los niveles más altos de enantioselectividad y, además, un efecto de inversión interesante, desde la *unlike-induction*, que caracteriza el comportamiento general de estos derivados del ácido L-pipecolínico, a la *like-induction* que se observa para el derivado con el grupo *gem*-difenílhdroximetilo. Este resultado contrasta ampliamente con el obtenido para el análogo (-)-**10** (entrada 4). Sin embargo, debemos observar que también en este caso el resto *gem*-difénilo estabiliza relativamente más los estados de transición pro*S* que el ligando análogo con resto hidroximetilo (ligando (+)-**9c**, entrada 3).

Por otra parte, los resultados observados para los análogos de (-)-**5a** (ligandos **5b-d**, entradas 7-9), con diferencias estructurales importantes en los carbonos 4 y 5 del núcleo de piperidina sorprenden en principio, toda vez que el buen resultado observado para el ligando (-)-**5a** (entrada 5) respecto al (-)-**9a** (entrada 1) permitiría esperar que el incremento de los efectos estéricos o la quiralidad extra del anillo, incrementara el stereocontrol.

El efecto *lejano* del grupo metilo en el átomo de carbono 4 del anillo de piperidina sugirió que estudiásemos el comportamiento de su epímero (ligando (+)-**6**). Así, una importante disminución de la estereoselectividad (entrada 10) demostró que la

¹⁹³ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.

¹⁹⁴ Yang, X.; Shen, J.; Da, C.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Yang, L.; Wong, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 133.

¹⁹⁵ Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 486.

flexibilidad intrínseca del anillo debe contribuir a una modulación del estereocontrol en función de la naturaleza del sustituyente en el carbono 4, pero no siempre con resultados interesantes desde el punto de vista práctico. Un efecto *mismatched* para la configuración relativa (R^*R^*) del ligando (+)-**6** frente a la (R^*S^*) del ligando (-)-**5a** y del *ent*-(-)-**5a**, el compuesto (+)-**7**, permite caracterizar este resultado.

Nuevamente, en ausencia del grupo *gem*-difenílhdroximetil, la configuración *R/S* del C2 controla el sentido de la enantioselectividad y puede advertirse que una inversión en la configuración del ligando (+)-**6** provoca un balance de efectos estereodiferenciadores análogos a los que produce la fusión de un segundo ciclo (*cis*-4,5) con el anillo de piperidina (compuestos (-)-**5c** y (-)-**5d**, respectivamente) o un anillo aromático igualmente configurado que los anteriores (compuesto (-)-**5b**, entrada 7).

Como quiera que el objetivo de este trabajo es utilizar precisamente la versatilidad que provoca la ambigüedad conformacional del núcleo de piperidina para expresar el estereocontrol, frente a otros análogos de configuración *cis* prefijada en el alcóxido cíclico por el tamaño de los anillos 3/5, 4/5 y 5/5 (aziridina, azetidina y pirrolidina, respectivamente), la racionalización de estos resultados exige analizar el diferente comportamiento de alguno de estos homólogos (el más próximo es prolina) y extraer información sobre qué tipo de geometría modula la participación de dos vías alternativas *R* o *S*. Ello sustentaría un cálculo *ab initio* para nuestros catalizadores basado en dicha selección.

• *Estudio comparado del comportamiento de los ligandos de tipo 2-piperidinilmetanoles y de los análogos de L-prolina*

Un gran número de β -aminoalcoholes han sido preparados a partir de α -aminoácidos.⁸² Entre estos, los β -aminoalcoholes heterocíclicos derivados de prolina,^{82,193,194,196} ácido (S)-azetidincarboxílico¹⁹⁷ y ácido (S)-indolincarboxílico¹⁹⁸ han dado excelentes resultados en la adición de dietilzinc a benzaldehído. En general, la presencia de un grupo *gem*-difénilo en la cadena es una estrategia común para controlar la *like-induction* (hasta un 98% ee).

¹⁹⁶ Soai, K.; Ookawa, A.; Ogawa, K.; Kaba, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 4678.

¹⁹⁷ Behnen, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1413.

¹⁹⁸ Day, W.-M.; Zhu, H.-J.; Hao, X.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2315.

Algunos derivados de prolina con diferentes sustituyentes en el átomo de nitrógeno o con una extraquiralidad en el anillo, debido al carácter bicíclico de estos compuestos (**30**, figura 54), ponen de relieve efectos diferentes de los sustituyentes en la cadena sobre la enantioselectividad.

Así, el grupo *gem*-difenilo no ejerce el mismo efecto estereodiferenciador en el caso de los ligandos **25** y **27** (figura 54), pero si induce el mismo sentido de la estereoselectividad (*like-induction*). También se conserva el sentido de la inducción al modificar el tamaño del anillo (compuestos **23**, **24** y **25**).

Por otra parte, el ligando bicíclico derivado de la prolina, el compuesto **30**,¹⁹⁹ al igual que el *N*-bencilprolinol **27**, expresan una *like-induction*, si bien, en ambos casos, es menos importante que la del análogo **25**. Resulta igualmente relevante el efecto estereodiferenciador prácticamente nulo que exhibe el β -aminoalcohol **26**, en contraste con su análogo **25**. Adicionalmente, en la serie de los derivados de *N*-bencilprolina (compuestos **27**, **28** y **29**) se observa una neta inversión del sentido de la inducción (96-99% ee (*R*) hasta 72% ee (*S*)).

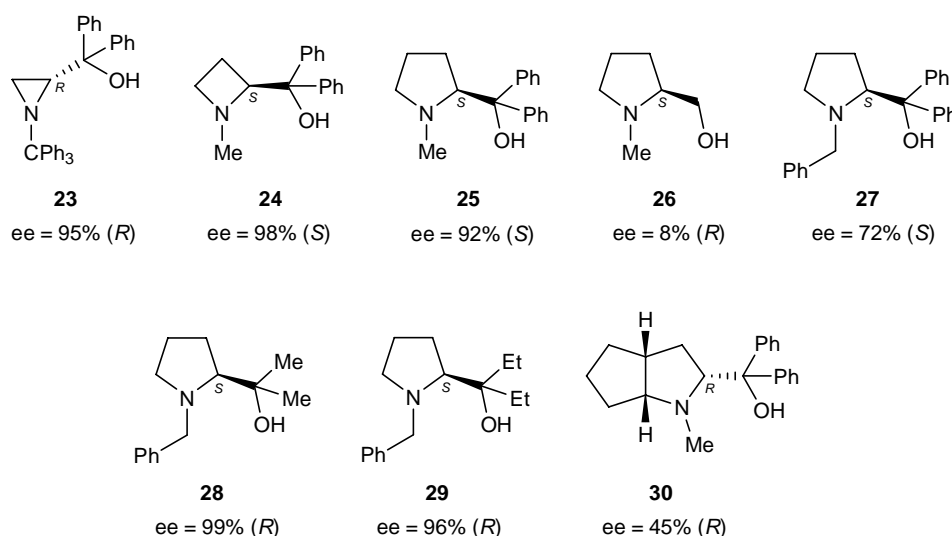


Figura 54. Algunos β -aminoalcoholes heterocíclicos descritos y su evaluación en la reacción de benzaldehído y dietilzinc.

La lectura de estos datos y de los resultados obtenidos por nosotros con los derivados de piperidina (tabla 9) permite observar más analogías que diferencias entre los mismos, y este análisis puede ser revelador en términos de fundamentar la racionalización de los resultados. Así:

¹⁹⁹ Wassmann, S.; Wilken, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4437.

1) El resto *gem*-difenilo en la cadena incrementa la participación de los estados de transición que originan la *like-induction* (figura 54). Este efecto ha sido también probado por nosotros con los ligandos (-)-**10** y (-)-**8** (tabla 9).

2) Ha sido observado un cambio drástico en el sentido de la inducción para los derivados de la *N*-bencilprolina (ligandos **27**, **28** y **29**, figura 54), por la introducción del resto *gem*-difenilo, desde la *unlike-induction* a la *like-induction*, y el cambio observado con los derivados **25** y **26** de *N*-metilprolina tiene el mismo sentido. Del mismo modo, estas variaciones han sido observadas para los análogos de piperidina (ligandos (+)-**9c** y (-)-**10**, $R^1=Me$; y (-)-**5a** y (-)-**8**, $R^1=Chex$; tabla 9). En la figura 55 se han representado estas variaciones en las zonas extremas (violeta y naranja en la gráfica), que corresponden al dominio de los ligandos de prolina y piperidina, respectivamente, y donde pueden visualizarse más fácilmente estas analogías.

3) La magnitud del cambio en el sentido de la inducción que se observa al incorporar el resto *gem*-difenilo, tanto en los *N*-alquilprolinos como en los *N*-alquilpipecolinos, se favorece al aumentar el tamaño del sustituyente en el átomo de nitrógeno (bencilo frente a metilo en los derivados de prolina y ciclohexilo frente a metilo en los derivados del ácido pipecolínico, figura 55).

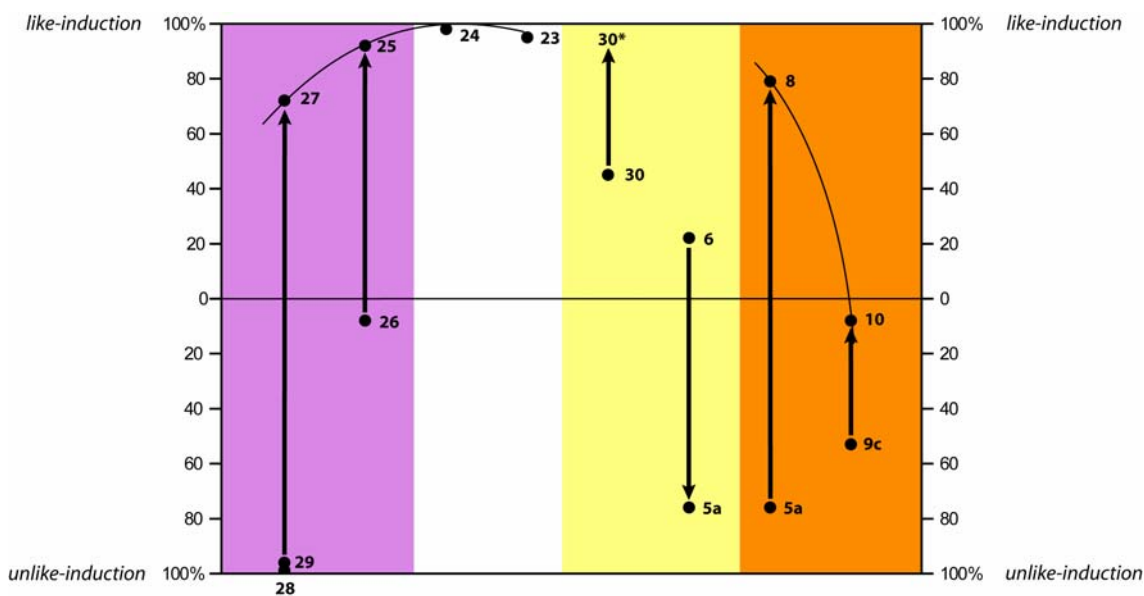


Figura 55. Analogías observadas en el efecto de la configuración y de la sustitución en la cadena 2-alquílica y R^1 de ligandos de tipo piperidínico y pirrolidínico sobre el estereocontrol. (El compuesto **30*** es el diastereoisómero de configuración $S^*, S^*, 2R^*$).

4) El ligando bicíclico derivado de prolina, compuesto **30**, da lugar a un nivel bajo de estereocontrol (*like-induction*), posiblemente debido a una combinación

mismatched de la configuración relativa de los tres estereocentros (*R,R,R*). El compuesto (+)-**6** (entrada 10, tabla 9) tiene una configuración relativa (*R,R*) de sus dos estereocentros y el nivel de estereocontrol es inferior al del epímero (*S*,R**) (compuestos (-)-**5a** y (+)-**7**; entradas 5 y 11 de la tabla 9).

En la zona amarilla del gráfico (figura 55) se ha señalado esa desviación respecto a los isómeros con una configuración relativa *matched*, **30*** y (-)-**5a**. Este extremo ha sido contrastado experimentalmente en relación al compuesto (-)-**5a** de configuración *S,R*, pero no ha podido probarse para el isómero **30*** (*S*,S*,(2R*)*) ya que no se dispone de datos bibliográficos. Sin embargo, el análisis correlativo de **30*** con sus análogos de prolina nos permite establecer dicha comparación.

Estas observaciones son un punto de partida importante para abordar el análisis teórico de la enantioselectividad observada para los ligandos sintetizados, toda vez que la identificación de la geometría de los estados de transición que conducen a la *like*- y *unlike-induction* en sistemas de referencia, puede ayudar a racionalizar los factores que modulan ambos extremos, tales como la naturaleza del sustituyente en las posiciones 4(5) del anillo de piperidina y la configuración relativa de los estereocentros C2 y C4.

- *Caracterización de estados de transición mediante cálculos semiempíricos PM3. Like-induction vs. unlike-induction en la reacción catalizada por ligandos de L-prolina.*

Se ha llevado a cabo la modelización de los estados de transición de tipo 5/4/4 basados en el modelo de Noyori para los ocho estados de transición derivados de las combinaciones *cisoide/transoide-sin/anti-R/S*, en el ligando **26** (8% ee *R*).

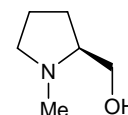
La optimización se realizó mediante un cálculo semiempírico PM3¹⁶³ implementado en el programa Gaussian 03 utilizando la metodología descrita en el apartado 4.1.3 (Parte Experimental). En todos los casos, las estructuras se caracterizaron mediante una única frecuencia negativa asociada al enlace que se transfiere (Zn-Et) -Tabla 10-.

En una primera aproximación se introdujeron los parámetros geométricos de la estructura *anti-S* (figura 53) evaluada por Noyori para el ligando (-)-DAIB, en las cuatro geometrías *cisoide/transoide-anti-R/S*. Las energías de los estados de transición se compararon con el de mínima energía (*transoide-anti-R*) y, en todos los casos, los valores relativos superaron el límite de 3.5 kcal/mol, por lo que la enantioselectividad calculada resultó $\approx 100\%$ *R*.

En una segunda aproximación se introdujeron valores superiores a 2.6 Å en la longitud del enlace entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de Zn1 que transfiere el etilo, y se recalcularon cada una de las geometrías de tipo *anti* resultantes de la primera aproximación. En cualquier caso no pudo seleccionarse una vía competitiva pro*S*, pasando a ser más estable la configuración del tipo *cisoide-anti-R* (8.50 kcal/mol menos energética que la *transoide-anti-R* después de ser optimizada).

En una tercera aproximación se utilizaron estas geometrías como base para calcular los correspondientes estados de transición de configuración *cisoide/transoide-sin-R/S*. Se encontraron dos vías de reacción pro*S*, superiores en energía a la estructura *cisoide-anti-R* (1.0 y 5.8 kcal/mol) -tabla 10-.

Tabla 10. Frecuencias imaginarias (ν_i), energías electrónicas (E_{RHF}), energías electrónicas corregidas con la contribución del punto cero ($E_{\text{RHF}} + \text{ZPE}$), energías relativas (ΔE) y porcentaje de participación (N_i) calculados para los ocho estados de transición optimizados por PM3.



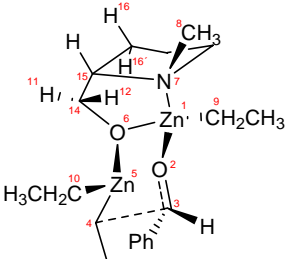
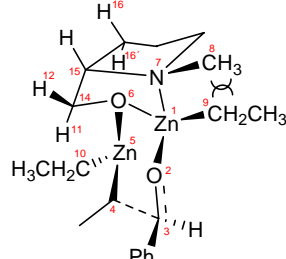






ET ^a / ν_i (cm ⁻¹)	E_{RHF} (hartrees/part.)	$E_{\text{RHF}} + \text{ZPE}$ (hartrees/part.)	ΔE (kcal/mol) ^b	$e^{-\Delta E/RT}$ ^c	N_i (%)
<i>transoide-anti-R</i> /-505.0	0.026860	0.504117	8.4/8.5	0/0	0/0
<i>transoide-anti-S</i> /-394.8	0.024936	0.501585	7.1/6.2	0/0	0/0
<i>cisoide-anti-R</i> /-405.5	0.013524	0.490573	0/0	1/1	96.1/84.7
<i>cisoide-anti-S</i> /-475.3	0.027795	0.505216	8.9/9.2	0/0	0/0
<i>transoide-sin-R</i> /-503.2 ^d	0.030200	0.507974	10.5/10.9	0/0	0/0
<i>transoide-sin-S</i> /-349.9	0.023804	0.499876	6.4/5.8	0/0	0/0
<i>cisoide-sin-R</i> /-503.2 ^d	0.030201	0.507975	10.5/10.9	0/0	0/0
<i>cisoide-sin-S</i> /-408.9	0.016505	0.492228	1.9/1.0	0.04/0.18	3.9/15.3

^a Geometrías de entrada. La configuración relativa de los átomos C2 y N de la fusión con el metalacido (5/5) es siempre *cis*. Para establecer la configuración relativa de los otros estereocentros, véase el esquema 29 y las especificaciones que se describen en ese lugar. ^b Factor de conversión ($\Delta E_{\text{RHF}}/\Delta E_{\text{RHF}}+\text{ZPE}$); 1 hartree/part.= 627.5095 kcal/mol. ^c RT: 0.5922 ^d Convergen al mismo estado de transición tipificado como *cisoide-sin-R*.

Ambas estructuras convergen en una geometría tipificada como *transoide-anti-S*, con valores comparables en la longitud del enlace entre el Zn y el resto etilo que se transfiere, pero con diferencias en la magnitud del ángulo diedro del catalizador, Me-N-Zn-R, desde -86.3° en la más estable, a -110.6° en la menos estable. La introducción del valor de la energía ($E_{\text{RHF}}+\text{ZPE}$) de la estructura *transoide-anti-S* ($E_r=1.0$ kcal/mol) dio un

valor calculado para el exceso enantiomérico de 69.4% *R*. En la tabla 11 se describen los parámetros geométricos que resultaron de la caracterización de estas estructuras.

Tabla 11. Geometrías optimizadas por PM3 de los estados de transición competitivos de la reacción modelo (Et_2Zn), en presencia de *N*-metilprolinol, **26**.

					
TRANSOIDE-ANTI- <i>S</i>			CISOIDE-ANTI- <i>R</i>		
$E_{\text{rel}} (E_{\text{RHF}})/+ZPE = 1.9 / 1.0$			$E_{\text{rel}} (E_{\text{RHF}})/+ZPE = 0 / 0$		
	$\text{O}^6\text{-C}^{14}\text{-C}^{15}\text{-N}^7$	-32.8°		$\text{O}^6\text{-C}^{14}\text{-C}^{15}\text{-N}^7$	54.9°
	$\text{C}^8\text{-N}^7\text{-Zn}^1\text{-C}^9$	-86.3°		$\text{C}^8\text{-N}^7\text{-Zn}^1\text{-C}^9$	-9.7°
	$\text{C}^4\text{-Zn}^5\text{-O}^6\text{-C}^{14}$	-132.4°		$\text{C}^4\text{-Zn}^5\text{-O}^6\text{-C}^{14}$	134.2°
d	$\text{Zn}^5\text{-O}^2$	3.219 \AA	d	$\text{Zn}^5\text{-O}^2$	3.232 \AA
d	$\text{Zn}^1\text{-O}^6$	2.155 \AA	d	$\text{Zn}^1\text{-O}^6$	2.142 \AA
d	$\text{C}^3\text{-C}^4$	2.120 \AA	d	$\text{C}^3\text{-C}^4$	2.124 \AA
d	$\text{Zn}^5\text{-C}^4$	2.113 \AA	d	$\text{Zn}^5\text{-C}^4$	2.204 \AA
d	$\text{C}^8\text{-C}^9$	3.924 \AA	d	$\text{C}^8\text{-C}^9$	3.343 \AA
d	$\text{C}^9\text{-H}^4$	2.890 \AA	d	$\text{C}^9\text{-H}^4$	2.893 \AA
d	$\text{H}^{16}\text{-H}^{12}$	3.105 \AA	d	$\text{H}^6\text{-H}^{12}$	3.415 \AA
d	$\text{H}^{16'}\text{-H}^{11}$	2.285 \AA	d	$\text{H}^{16'}\text{-H}^{11}$	2.458 \AA

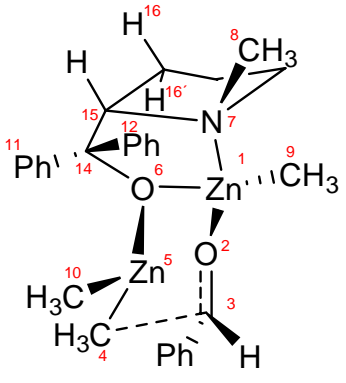
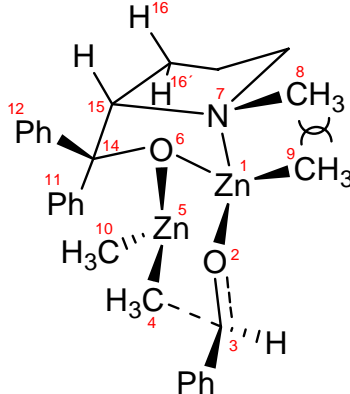
Análogamente, en la tabla 12 se han relacionado los parámetros de las estructuras seleccionadas para el ligando **25** (*gem*-difeníl-*N*-metilprolinol; 98% ee *S*) después de reproducir la misma metodología.







Conviene indicar que en este último caso las dos geometrías resultantes de tipo *transoide-anti-S* y *cisoide-anti-R* (tabla 12) presentan valores energéticos por debajo de 3.45 kcal/mol respecto a la tercera más estable que no ha sido seleccionada para el cálculo del exceso enantiomérico (tabla 13). El valor teórico (83% ee *S*) justifica la *like-induction* que se observa con este ligando.

Curiosamente, la geometría de estas estructuras es recíproca de las que soportan el análisis de la reacción con *N*-metilprolinol (tabla 11). Así, el estado de transición conducente al (*S*)-1-fenilpropanol tiene una geometría compatible con los parámetros configuracionales *transoide-anti-S*, mientras que la que compite minoritariamente

puede tipificarse como **cisoide-anti-R** (tabla 12). El parámetro clave que diferencia estos dos estados de transición en ambos ligandos es el valor del ángulo diedro ($\text{Me}^8\text{-N}^7\text{-Zn}^1\text{-CH}_2^9[\text{CH}_3]$): ($|9.7| < \omega < |13|$)_{cisoide} y ($|86.3| < \omega < |107.3|$)_{transoide}.

Tabla 12. Geometrías optimizadas por PM3 de los estados de transición competitivos de la reacción modelo (Me_2Zn), en presencia de DFMP, **25**.

TRANSOIDE-ANTI-S $E_{\text{rel}}(E_{\text{RHF}})/+ZPE = 0 / 0$			CISOIDE-ANTI-R $E_{\text{rel}}(E_{\text{RHF}})/+ZPE = 1.41 / 0.72$		
	$\text{O}^6\text{-C}^{14}\text{-C}^{15}\text{-N}^7$	-36.3°		$\text{O}^6\text{-C}^{14}\text{-C}^{15}\text{-N}^7$	34.5°
	$\text{C}^8\text{-N}^7\text{-Zn}^1\text{-C}^9$	-107.3°		$\text{C}^8\text{-N}^7\text{-Zn}^1\text{-C}^9$	-13.0°
	$\text{C}^4\text{-Zn}^5\text{-O}^6\text{-C}^{14}$	-80.6°		$\text{C}^4\text{-Zn}^5\text{-O}^6\text{-C}^{14}$	151.7°
d	$\text{Zn}^5\text{-O}^2$	3.284 \AA	d	$\text{Zn}^5\text{-O}^2$	3.384 \AA
d	$\text{Zn}^1\text{-O}^6$	2.284 \AA	d	$\text{Zn}^1\text{-O}^6$	2.235 \AA
d	$\text{C}^3\text{-C}^4$	2.115 \AA	d	$\text{C}^3\text{-C}^4$	2.099 \AA
d	$\text{Zn}^5\text{-C}^4$	2.191 \AA	d	$\text{Zn}^5\text{-C}^4$	2.197 \AA
d	$\text{C}^{12}_{\text{ipso}}\text{-C}^8$	3.778 \AA	d	$\text{C}^{12}_{\text{ipso}}\text{-C}^8$	4.748 \AA
d	$\text{C}^8\text{-C}^9$	4.181 \AA	d	$\text{C}^8\text{-C}^9$	3.260 \AA
d	$\text{C}^{12}_{\text{orto}}\text{-C}^{10}$	3.336 \AA	d	$\text{C}^{12}_{\text{orto}}\text{-C}^{10}$	3.472 \AA
d	$\text{C}^9\text{-H}^4$	2.794 \AA	d	$\text{C}^9\text{-H}^4$	2.921 \AA
d	$\text{H}^{16'}\text{-H}^{11}_{\text{orto}}$	2.730 \AA	d	$\text{H}^{16'}\text{-H}^{11}_{\text{orto}}$	2.406 \AA
d	$\text{H}^{16'}\text{-C}^{11}_{\text{ipso}}$	2.524 \AA	d	$\text{H}^{16'}\text{-H}^{11}_{\text{ipso}}$	2.505 \AA

Por otra parte, la geometría central de los estados de transición es más próxima al modelo 5/6, debido al valor de las distancias entre el átomo de Zn que transfiere el resto alquilo y el oxígeno del grupo carbonílico ($3.219 < L < 3.384 \text{ \AA}$).²⁰⁰ Esta modificación, no obstante, es compatible con valores de la longitud de los enlaces entre

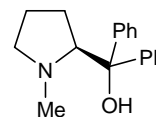
²⁰⁰ Algunos modelos de tipo 5/6 han sido propuestos anteriormente: a) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5233. b) Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5240. c) Pasynkiewicz, S.; Sliwa, E. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 3, 121.

el Zn que transfiere el resto etilo y el carbono de este resto ($\text{Zn}^5\text{-C}^4$), y entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo y el átomo de Zn del catalizador ($\text{Zn}^1\text{-O}^2$), similares a las calculadas para el modelo 5/4/4 de Noyori.

En términos de justificar las diferencias energéticas de una y otra geometría en cada ligando, debemos observar lo siguiente:

En el caso del *N*-metilprolinol (tabla 11) el resultado experimental indica que las energías de las dos vías competitivas de reacción deben ser muy próximas (8% ee *R*). El cálculo refleja un exceso enantiomérico cuantitativamente diferente (ee_{calc} 69.4% *R*, $E_{\text{RHF+ZPE}}$) pero del mismo sentido. Como se muestra en la tabla 11, los parámetros del anillo de 6 miembros en ambos estados de transición son muy semejantes y, en la práctica, observando esta parte de las estructuras parecen *quasi*-enantioméricas. Las diferencias (mínimas) hay que buscarlas en la relación estereoquímica *transoide/cisoide* que implica el desarrollo de una interacción $(\text{Me}^8\text{-Et}^9)_{1,2 \text{ cisoide}} > (\text{Me}^8\text{-Et}^9)_{1,2 \text{ transoide}}$ compatible con una diferencia marcada por la distancia $(\text{C}^8\text{-C}^9)_{\text{cisoide}} < (\text{C}^8\text{-C}^9)_{\text{transoide}}$ (3.343 Å frente a 3.924 Å, respectivamente) -tabla 11-.

Tabla 13. Frecuencias imaginarias (ν_i), energías electrónicas (E_{RHF}), energías electrónicas corregidas con la contribución del punto cero ($E_{\text{RHF}} + \text{ZPE}$), energías relativas (ΔE) y porcentaje de participación (N_i) calculados para los ocho estados de transición optimizados por PM3.



$\text{ET}^a / \nu_i (\text{cm}^{-1})$	E_{RHF} (hartrees/part.)	$E_{\text{RHF}} + \text{ZPE}$ (hartrees/part.)	ΔE (kcal/mol) ^b	$e^{-\Delta E/RT}$ ^c	N_i (%)
<i>transoide-anti-R</i> /-542.1	0.175009	0.727356	5.7/5.9	0/0	0/0
<i>transoide-anti-S</i> /-532.4	0.174193	0.726365	5.3/5.1	0/0	0/0
<i>cisoide-anti-R</i> /-523.2	0.171664	0.724339	3.8/3.8	0/0	0/0
<i>cisoide-anti-S</i> /-549.5	0.178307	0.731528	7.9/8.4	0/0	0/0
<i>transoide-sin-R</i> /-533.5	0.178637	0.731317	8.1/8.2	0/0	0/0
<i>transoide-sin-S</i> /-505.8	0.165675	0.718205	0/0	1/1	91.7/76.3
<i>cisoide-sin-R</i> /-532.9	0.167928	0.719352	1.4/0.7	0.09/0.31	8.3/23.7
<i>cisoide-sin-S</i> /-474.9	0.171171	0.723708	3.4/3.4	0/0	0/0

^a Geometrías de entrada. La configuración relativa de los átomos C2 y N de la fusión con el metalacilo (5/5) es siempre *cis*. Para establecer la configuración relativa de los otros estereocentros, véase el esquema 29 y las especificaciones que se describen en ese lugar.

^b Factor de conversión ($\Delta E_{\text{RHF}}/\Delta E_{\text{RHF+ZPE}}$); 1 hartree/part.= 627.5095 kcal/mol.

^c RT: 0.5922

Por otra parte, en el estado de transición pro*S* el átomo de H¹¹ se encuentra flanqueado por H¹⁶ y H^{16'} a distancias de 3.105 y 2.285 Å, respectivamente (tabla 11), mientras que la situación relativa es diferente en el ET[‡] pro*R*. Aquí la situación cambia, debido al valor positivo (+54.9°) del ángulo diedro O⁶-C¹⁴-C¹⁵-N⁷ y los átomos de H¹²/H¹¹ se alejan relativamente del par H¹⁶/H^{16'} para incrementar la distancia relativa entre ambos pares. Esta situación no compromete las interacciones de H¹¹ con los sustituyentes del anillo de seis miembros en el estado de transición pro*R*, ya que el O⁶ separa relativamente el átomo de Zn⁵ hacia un plano anterior. Esta situación contrapuesta para uno y otro estado de transición es el origen de la débil enantioselectividad observada.

La situación en el caso del DFMP (tabla 12) es geométricamente muy similar a la anterior, pero la introducción del resto *gem*-difenílo modifica definitivamente el balance de la interacción (C⁸-C⁹)_{1.2 cisoide} > (C⁸-C⁹)_{1.2 transoide} [L (C⁸-C⁹)_{transoide}: 4.181 Å > L (C⁸-C⁹)_{cisoide}: 3.260 Å]- tabla 12-. Así, al lado de esta interacción, el Ph¹¹ interacciona fuertemente con el H^{16'} en la geometría pro*R* [L (H^{16'}-H¹¹)_{orto}: 2.406 Å] en relación a lo que ocurre en la geometría pro*S* [L (H^{16'}-H¹¹)_{orto}: 2.730 Å]. Obsérvese sin embargo, que al mantenerse positivo el valor del ángulo diedro O⁶-C¹⁴-C¹⁵-N⁷ (34.5 ° en la pro*R*, -36.3 ° en la pro*S*) el Ph¹¹ y el Ph¹² divergen de la posición del sustituyente C¹⁰ unido al Zn⁵.

Entonces, la geometría ***cisoide-anti-R*** es claramente más inestable que la ***transoide-anti-S***, y por esto, tanto el valor calculado (83% ee *S*; E_{RFH}) como el valor observado (96% *S*) para la enantioselectividad expresan estas diferencias.

El análisis comparado y contrastado con los cálculos semiempíricos de *N*-metilprolinol y DFMP nos ha permitido establecer el origen de la *unlike-like-induction* en los derivados *cis*-fusionados (5/5). Además, este estudio permite justificar la amplificación de la *like-induction* en función del aumento de tamaño del sustituyente en el átomo de nitrógeno, toda vez que un incremento en la magnitud de la interacción C⁸-C⁹ [R¹-N-Zn¹-Et] hace más energético el estado de transición ***cisoide-anti-R*** (*unlike-induction*) que el estado de transición ***transoide-anti-S*** (*like-induction*).

Nuestro siguiente objetivo será trasladar las anteriores conclusiones al análisis cualitativo de los resultados recogidos en este trabajo con los ligando de base piperidínica **5a-d**, **9a-c**, (+)-**6**, (-)-**8** y (-)-**10**, para tratar de racionalizar el efecto modulador de la naturaleza del sustituyente en el anillo, así como de la configuración relativa de los dos estereocentros (2*S*,4*R*, frente a 2*R*,4*R*) en los ligandos (-)-**5a** y (+)-**6**.

- Caracterización de estados de transición mediante métodos DFT. Like-induction vs unlike-induction en la reacción catalizada por ligandos derivados del ácido L-pipecolínico.

Los resultados observados en las reacciones en las que participan los ligandos de tipo piperidínico sintetizados por nosotros pueden ser relacionados cualitativamente con aquellos otros derivados de la prolina, dadas las analogías empíricas ya comentadas.

Debemos indicar previamente que hemos llegado a esta conclusión después de descartar otras aproximaciones basadas en el modelo 5/4/4 de Noyori, y de llevar a cabo la optimización de las geometrías con distintos modelos y niveles de cálculo (PM3¹⁶³ y B3LYP¹⁵⁸/6-31G(3df,2pd)(C, H, O, N)²⁰¹/Lan L2DZ (Zn)¹⁷² para los ligandos (-)-**9a**, (-)-**5a**, (-)-**5b** y (+)-**6** (tabla 14).

Tabla 14. Geometrías de tipo 5/4/4, energías relativas, porcentaje de participación y frecuencias imaginarias (ν_i) calculadas mediante el modelo químico B3LYP/6-31G(d)(C, H, O, N):LanL2DZ(Zn) para los ligandos (-)-**9a**, (-)-**5a**, (-)-**5b** y (+)-**6** en la reacción de dietilzinc y benzaldehído.

GEOMETRÍAS DE TIPO 5/4/4 CALCULADAS *				
Ligando	<i>trans-cisoide-anti</i> (ul)	<i>cis-transoide-anti</i> (ul)	<i>trans-transoide-anti</i> (l)	<i>cis-cisoide-anti</i> (l)
	E _{rel} (kcal/mol) / % / ν_i (cm ⁻¹)	E _{rel} (kcal/mol) / % / ν_i (cm ⁻¹)	E _{rel} (kcal/mol) / % / ν_i (cm ⁻¹)	E _{rel} (kcal/mol) / % / ν_i (cm ⁻¹)
9a ^a	6.9227/0%/-234.0	0/99.8%/-218.4	3.6138/0.2%/-228.9	5.6934/0%/-194.4
5a ^b	10.5585/0%/-237.6	0/99.8%/-222.6	3.7111/0.2%/-229.6	10.2278/0%/-195.1
5b ^c	10.9431/0%/-227.5	0/99.8%/-221.3	3.5448/0.2%/-229.2	11.1082/0%/-193.4
6 ^d	0.2836/26.9%/-239.7	0.2246/29.7%/-217.8	0/43.4%/-190.6	3.6672/0%/-248.2

* En el modelo 5/4/4 las geometrías calculadas dan un resultado para la inducción *like/unlike* opuesto a la de estas geometrías en el modelo 5/6 (ver figura 58 más adelante).

^a ee_{obs}=57.0% R; ee_{calc}=99.6% R.

^b ee_{obs}=76.0% R; ee_{calc}=99.6% R.

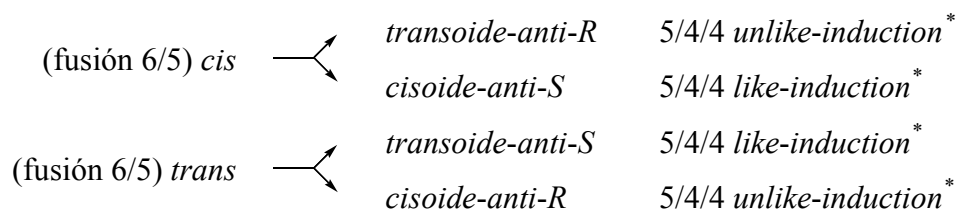
^c ee_{obs}=32% R; ee_{calc}=99.6% R.

^d ee_{obs}=22% S; ee_{calc}=13.2% S.

Para los tres primeros ligandos, (-)-**9a**, (-)-**5a** y (-)-**5b**, los cálculos PM3 y DFT dan cuenta de una elevada enantioselectividad (> 99.6% ee R) ensayando las geometrías de partida de tipo *anti* y, de éstas, aquellas en las que el núcleo de benceno del

²⁰¹ Furisch, A.; Furisch, M. J.; Trucks, G. W. en *Gaussian 03 User's Reference*; Gaussian, Inc, PA(USA), 2003, p. 26.

benzaldehído está en *anti* respecto al resto etilo unido al Zn¹ del catalizador. Así, fijando estas dos variables se redujeron a cuatro los dieciséis estados de transición que cabe proponer:



a los que les asignamos las configuraciones relativas que se corresponden con la nomenclatura establecida para estas estructuras en el trabajo (figura 56).

En los tres casos analizados prevalece una geometría *cis-transoide-anti-R* ($ee_{\text{calc}} > 99.6\%$) seguida de la *trans-transoide-anti-S*, a más de 3.7 kcal/mol (para R⁴=Me), 3.54 kcal/mol (para R⁴=Ph) y 3.61 kcal/mol (para R⁴=H).

Con estas premisas fue también evaluado el ligando (+)-**6** (tabla 14), un diastereómero de (-)-**5a** (2*S*,4*R*) de configuración relativa (2*R*,4*R*) y que, en términos del análisis de resultados, sugerimos que se trata de la configuración *mismatched* ((+)-**6**: 22% ee *S*, frente a (-)-**5a**: 76% ee *R*)-véase 3.1.3. (tabla 9)-.

En este caso, el resultado de optimizar las cuatro geometrías de partida según el modelo 5/4/4 de Noyori, mediante la aproximación B3LYP/6-31G(d)(para C, H, O y N): Lan L2DZ (para Zn) avanzó un valor para el exceso enantiomérico calculado de 13.2% *S*, sobre una selección *trans-cisoide-anti-S* ($E_{\text{rel}} = 0.2836$ kcal/mol), *cis-transoide-anti-S* ($E_{\text{rel}} = 0.2246$ kcal/mol) y *trans-transoide-anti-R* ($E_{\text{rel}} = 0.0$ kcal/mol) -tabla 14, figura 57-.

Este resultado es coherente con el observado y, considerando que las estructuras de los estados de transición, en lo que respecta al esqueleto 5/4/4, son semejantes a las que soportan el valor calculado para (-)-**9a**, (-)-**5a** y (-)-**5b** ($\geq 99\%$ *R*), estos cálculos ponen de manifiesto la enorme importancia de la configuración del carbono en 4 del anillo de piperidina sobre la energía relativa de los estados de transición competitivos, si bien no aportan un nivel de diferenciación que permita establecer el origen de la variación del stereocontrol con la naturaleza del sustituyente en ese centro. En la tabla 14 se han recogido los valores de las energías relativas de las diferentes geometrías y la ponderación de éstas a la inducción *like/unlike*. Según esto, el modelo 5/4/4 no es

* La misma denominación de una geometría en diferentes modelos (5/4/4 y 5/6) conduce a distinto sentido de la inducción.

enteramente suficiente y, probablemente, la aproximación de estos casos al modelo 5/6 permita encontrar el origen de la modulación del estereocontrol por el sustituyente, y también su dependencia de la configuración relativa de los estereocentros del anillo.

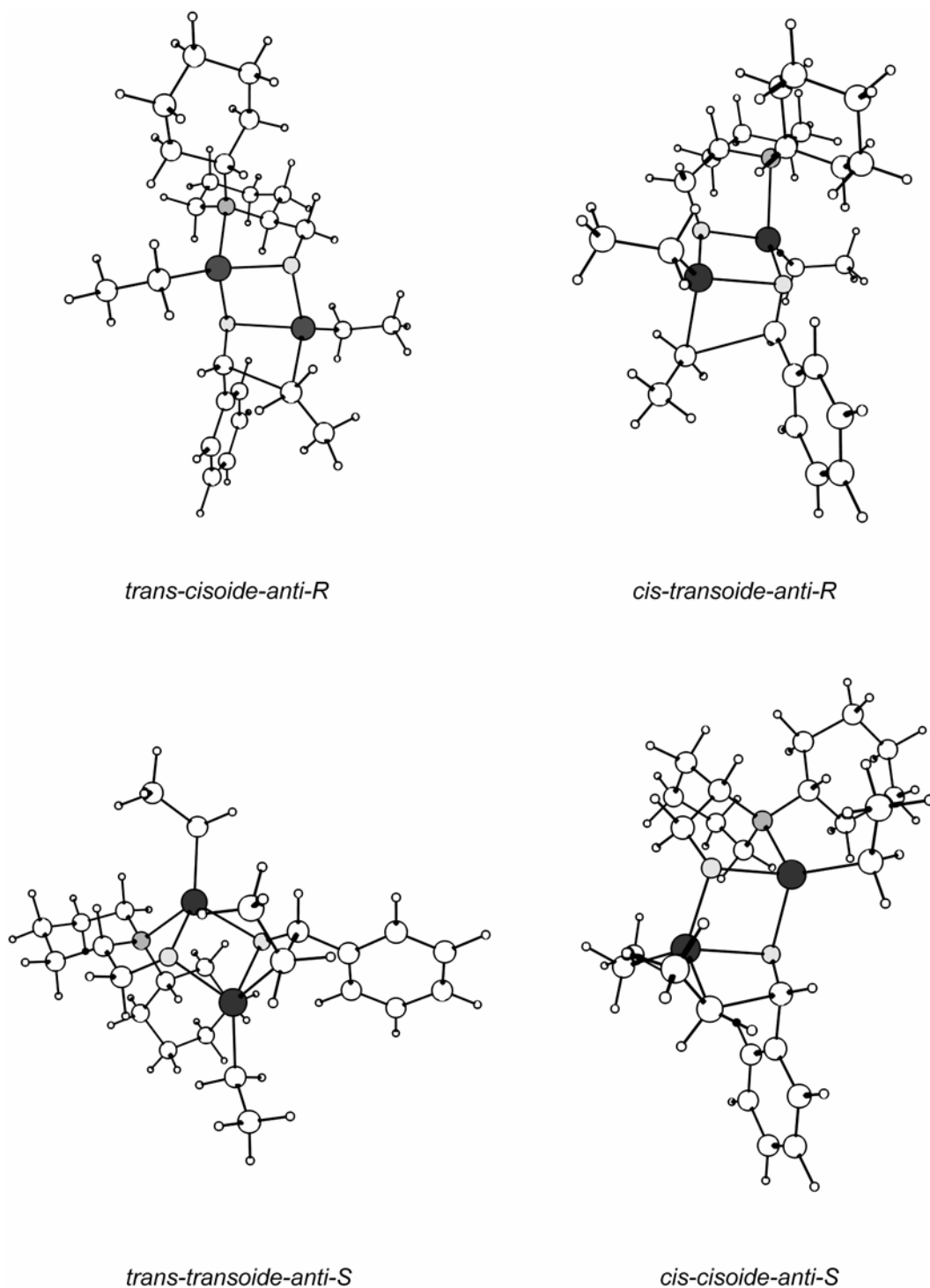


Figura 56. Estados de transición 5/4/4 calculados para la reacción de etilación de benzaldehído en presencia del ligando (-)-**9a**, generalizable a (-)-**5a** y (-)-**5b** (métodos DFT a nivel B3LYP/6-31G(d):LanL2DZ). En las geometrías 5/4/4 el resultado de la inducción es opuesto al de las geometrías 5/6, con idéntica configuración relativa.

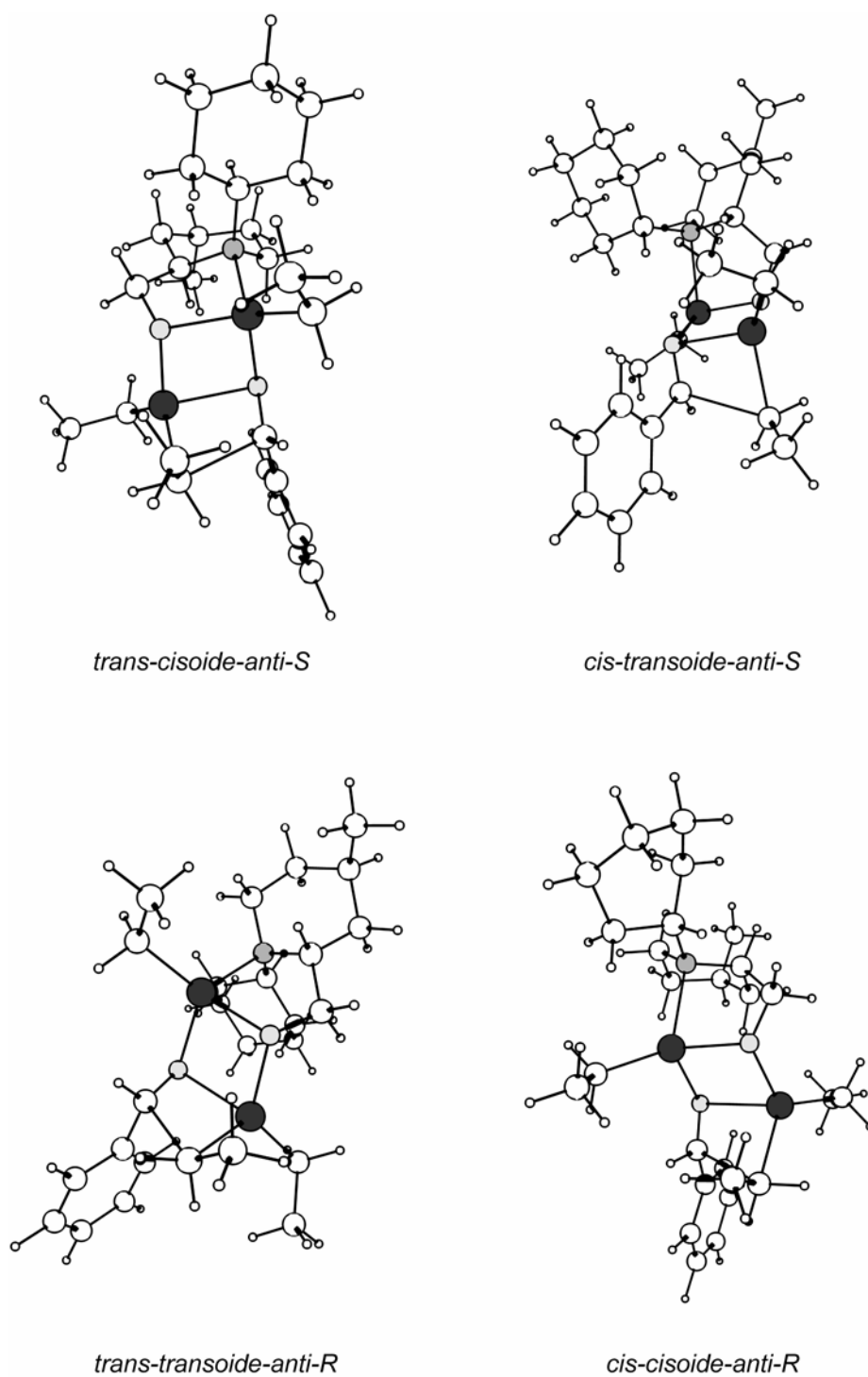


Figura 57. Estados de transición 5/4/4 calculados para la reacción de etilación de benzaldehído en presencia del ligando (+)-**6**. En las geometrías 5/4/4 el resultado de la inducción es opuesto al de las geometrías 5/6, con idéntica configuración relativa.

3.1.4 Conclusión.

En este trabajo se perfilan las hipótesis de trabajo para un nuevo cálculo basado en la optimización de las geometrías derivadas del modelo 5/6 de estados de transición *cis-transoide-anti-S* (*like-induction*) y *cis-cisoide-anti-R* (*unlike-induction*) caracterizados a partir del análisis de los ligandos de tipo prolina –véanse tablas 11 y 12 - y una nueva geometría, *trans-transoide-anti-R* (*unlike*) II, cuya selección, frente a otra de tipo *trans-cisoide-anti-S* (*like*) III, está soportada en el hecho de que la configuración *cisoide* incorpora una interacción $[(N)R^1-Et(Zn^1)]_{1,2}$ importante, así como otras tensiones estéricas del sustituyente R^1 con R^4 y con el grupo metileno de la cadena (figura 58).

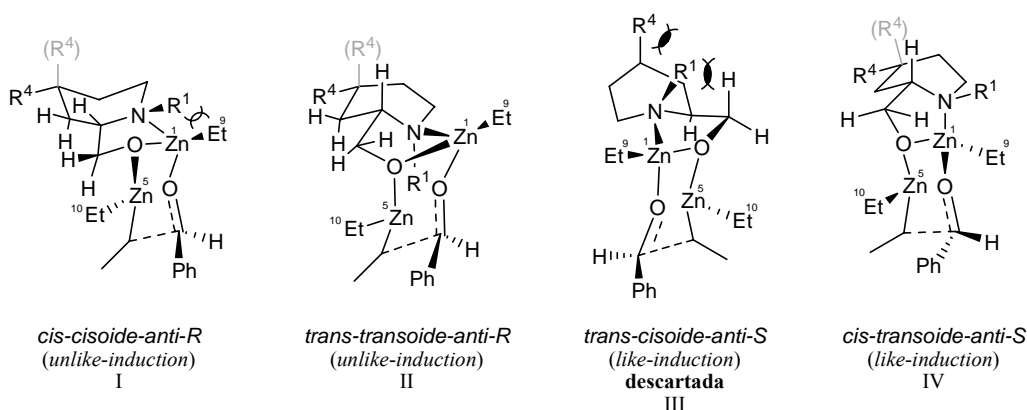


Figura 58. Modelos de estados de transición 5/6 que modulan el estereocontrol en la reacción de etilación de benzaldehído, en presencia de ligandos **5a-d**, (+)-**7**, (-)-**8**, **9a-c**, (-)-**10** y (+)-**6** (la configuración relativa en este caso se ha significado introduciendo el resto R^4 entre paréntesis y en color gris).

Así, la nueva geometría II puede ser importante si se tiene en cuenta que en I la interacción $[R^1-Et]_{1,2}$ es la primera causa de inestabilidad de esta geometría, si bien, para minimizar esta interacción, el anillo de piperidina puede adoptar una conformación de bote torcido y I puede competir con II. La estructura II es menos flexible que la I debido a la naturaleza *trans* de la fusión entre anillos 5/6, y la configuración relativa de los sustituyentes en las posiciones 4(5) del anillo de piperidina, respecto al nuevo estereocentro (el átomo de nitrógeno) puede comprometer la estabilidad de la misma. Así, los ligandos como (-)-**5c** o (-)-**5d** (4,5-disustituidos) deberían invalidar esta geometría. Por otra parte, la aparente proximidad del resto R^1 y el resto etilo (Et^{10}) no es real si se tiene en cuenta el valor típico de las distancias Zn^5-O ($> 3.0 \text{ \AA}$, en los modelos 5/6). Por lo tanto, entendemos que I y II son geometrías que podrían ponderar y

modular, en cada caso, su participación a la *unlike-induction*, en función de la naturaleza de R^4 y R^1 y de la configuración relativa de los estereocentros del ligando.

Además, los modelos alternativos que implican la participación del alcóxido de litio como catalizador, para aquellas reacciones en las que se genera esta especie a partir de *n*-butil litio y el ligando, podrían modificar las energías relativas de I, II y IV, toda vez que:¹⁹³

1. El ión litio es más duro que el Zn, y el enlace O-Li es más corto, pudiendo seleccionarse vías de reacción conducentes a ET^\ddagger más compactos.¹⁹³
2. Las especies de litio tienden a formar especies coordinativamente saturadas (tetracoordinadas), más estables que las di- o tri-coordinadas.
3. En ausencia de disolventes coordinativos pueden agregarse como dímeros, trímeros o tetrámeros para satisfacer la insaturación coordinativa.^{200a}

Según esto, la formación de los alcóxidos de litio monómero debería favorecer la aproximación geométrica *cis-cisoide-anti-R* (figura 58, estado de transición I) toda vez que desaparece la interacción $(R^1-Et)_{1,2-cisoide}$, pero esto está en desacuerdo con la observación más general de que el alcóxido de litio favorece relativamente la formación del alcohol *S*, como se ha expuesto anteriormente (véase 3.1.3.A).

La existencia de dímeros dilitiados en disolución podría ser concurrente con la reactividad de estas especies coordinativamente insaturadas. Estos dímeros pueden ser homolépticos o heterolépticos, en función de que los dos monómeros de alcóxido de litio posean idéntica o distinta configuración relativa (*cis/trans*), respectivamente, para los átomos de la fusión N/C2 de un mismo anillo.

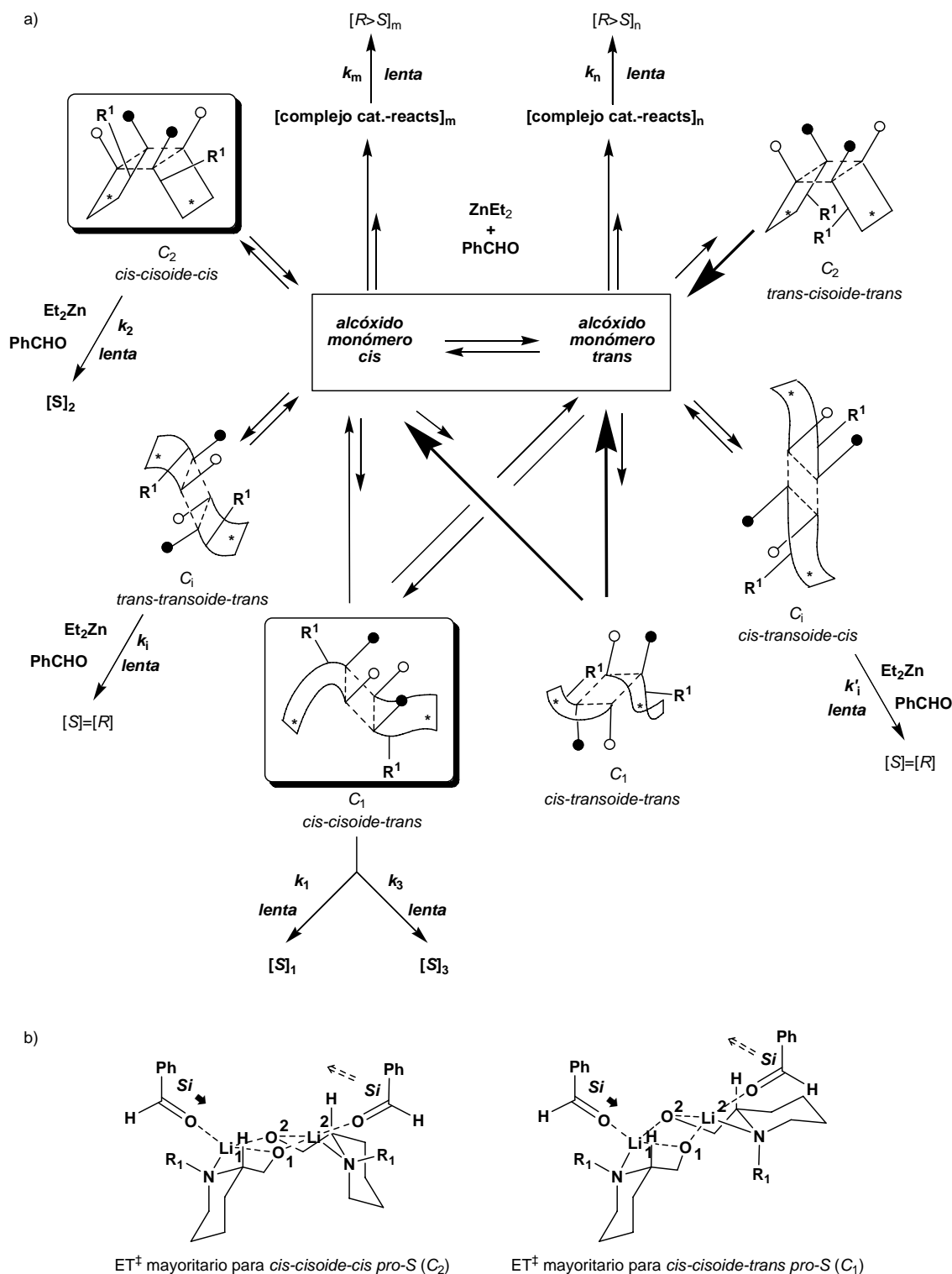
De acuerdo con esto pueden existir hasta seis dímeros diastereoisómeros de configuraciones relativas: *cis-cisoide-cis* (C_2), *cis-transoide-cis* (C_i), *trans-cisoide-trans* (C_2), *trans-transoide-trans* (C_i), *cis-cisoide-trans* (C_1) y *cis-transoide-trans* (C_1), donde *cisoide/transoide* se refiere a la configuración relativa de los átomos de C2 que pertenecen a las dos unidades de alcóxido de litio unidas mediante el anillo de cuatro miembros Li_2O_2 (esquema 30), mientras que $C_i/C_1/C_2$ es el grupo de simetría al que pertenecen cada una de estas estructuras. Considerando los aspectos estructurales, que condicionan la estabilidad relativa de estos dímeros (esquema 30a) en equilibrio con las especies disociadas y su mecanismo de acción para coordinar dos moléculas de benzaldehído y dos de dietilzinc, podemos indicar que los dímeros C_i , los más estables, no son responsables del estereocontrol ya que ambos pares de átomos Li^1/Li^2 y O^1/O^2 son enantiotópicos. Por otra parte, el dímero *cis-transoide-trans* (C_1) presenta una

estructura muy distorsionada en su anillo *cis*, mientras que la estructura *trans-cisoid-trans*, de simetría C_2 , dispone de los dos restos R^1 unidos a los dos átomos de nitrógeno hacia la parte cóncava de su estructura, por lo que no debería participar en el equilibrio dinámico con otras especies más estables, como el dímero *cis-cisoid-cis* (C_2) y el *cis-cisoid-trans* (C_1), además de los C_i indicados.

Según esto entendemos que, tanto los efectos cinéticos (aumento de la velocidad de la reacción al incrementarse la proporción del alcohol *S* para aquellos ligandos sensibles al cambio del metal (véase la Tabla 8, sección 3.1.3.A) como la disminución del estereocontrol (*unlike-induction*), pueden estar condicionados por la participación de tres vías estereoselectivas que implican a los dímeros *cis-cisoid-cis* (C_2) y *cis-cisoid-trans* (C_1) y que en diferente extensión, pueden hacer variar el resultado estereoquímico en el conjunto de todas las vías competitivas (esquema 30).

En estos casos puede establecerse que la cara reactiva del benzaldehído es la *Si* (*proS*) ya que es la más accesible para el dietilzinc coordinado al átomo de oxígeno de la unidad respectiva (por razones de claridad no se ha dibujado expresamente esta coordinación sobre los dímeros formulados en el esquema 30, aunque si se ha esquematizado en 30b). Esta accesibilidad reside en que el resto fenilo debe orientarse lo más lejos posible del resto R^1 y del esqueleto de piperidina para evitar interacciones estéricas inestabilizantes.

Con estas claves en la mano y, a modo de conclusión, puede justificarse el conjunto de resultados estereoquímicos elaborados en este trabajo, en torno a la reacción de adición de dietilzinc al benzaldehído, en presencia de β -aminoalcoholes quirales derivados del ácido L-pipecolínico:



Esquema 30. a) Dímeros homolépticos y heterolépticos de tipo $L_2Li_2O_2$ existentes en disolución y transformación cinética enantioselectiva (círculo negro: $O=CPhH$ / extremo litio¹; círculo blanco: $ZnEt_2$ / extremo oxígeno¹).
 b) Geometría de los dímeros que participan en el stereocontrol de la reacción con Et_2Zn y benzaldehído. Por razones de claridad no se han dibujado las dos moléculas de Et_2Zn coordinadas por los átomos de oxígeno O_1 y O_2 en cada dímero activo.

a) Efecto de la naturaleza de R^1 sobre el estereocontrol.

En la Tabla 8 puede observarse que los ligandos (-)-**9a**, (-)-**9b** y (+)-**9c** apenas son sensibles al efecto del sustituyente en las reacciones con dietilzinc, pero existe un efecto catalítico diferencial muy importante para (-)-**9a** respecto a (-)-**9b** y (+)-**9c**. Este efecto se invierte en las reacciones en presencia de litio, al tiempo que se incrementa el porcentaje de alcohol *S* con estos dos últimos ligandos.

Todo parece indicar que el ligando (-)-**9a** que tiene el sustituyente más voluminoso ($R^1=\text{Chex}$) forma alcóxidos de zinc de tipo *trans* para dar cuenta de la *unlike-induction* a través de un estado de transición como II (figura 58), mientras que sus congéneres (-)-**9b** ($R^1=\text{Bn}$) y (+)-**9c** ($R^1=\text{Me}$) participan en otra vía de reacción competitiva mediante el alcóxido *cis* (ET^\ddagger tipo I) para alcanzar un nivel comparable de estereocontrol.

La reactividad de estos *cis*-alcóxidos de litio, a través del dímero *cis-cisoides-cis* (C_2) genera una vía de reacción competitiva conducente al alcohol *S*, mientras que el alcóxido *trans* del ligando (-)-**9a** puede originar dímeros del tipo *trans-transoides-trans* (C_i) muy estables pero poco reactivos; de ahí, el efecto ralentizador de la reacción de este ligando en presencia de litio y de que no se afecte la estereoselectividad, un comportamiento opuesto al observado para los ligandos (-)-**9b** y (+)-**9c**.

b) Efecto de la naturaleza de R^4 -(R^5) sobre el estereocontrol.

La influencia de la naturaleza del sustituyente R^4 -(R^5) sobre el estereocontrol ha sido reflejada en la Tabla 8 [$R^1=\text{Chex}$, $R^4=\text{H}$ ((-)-**9a**); $R^1=\text{Chex}$, $R^4=\text{Me}$ ((-)-**5a**); $R^4=\text{Ph}$, R^4 - $R^5=-(\text{CH}_2)_3-$ ((-)-**5c**); R^4 - $R^5=-(\text{CH}_2)_4-$ ((-)-**5d**)]. Se observa una disminución importante de la *unlike-induction* cuando se pasa de $R^4=\text{Me} > \text{H} > -(\text{CH}_2)_3- > \text{Ph} \geq -(\text{CH}_2)_4-$. En los dos primeros casos, (-)-**5a** y (-)-**9a**, el efecto del litio apenas modifica la *unlike-induction*, aunque decrece la velocidad respecto a la observada en presencia de zinc. De nuevo, lo contrario sucede para los demás ligandos (-)-**5b**, (-)-**5c** y (-)-**5d**. Estas variaciones pueden explicarse en términos de una participación desigual de los estados de transición I y II que delimitan la *unlike-induction* frente al estado de transición IV (figura 58) que caracteriza la *like-induction*. La estructura II debe tener poco peso respecto a la estructura I en las reacciones con los ligandos (-)-**5b** ($R_4=\text{Ph}$), (-)-**5c** (R_4 - $R_5=-(\text{CH}_2)_3-$) y (-)-**5d** (R_4 - $R_5=-(\text{CH}_2)_4-$) por las razones apuntadas más arriba

(interacciones trans-anulares con el sustituyente R_1 de configuración relativa *cis*. Lo contrario puede establecerse para (-)-**9a** ($R_4=H$) y (-)-**5a** ($R_4=Me$) (II>I). Esta diferenciación es coherente con el efecto de la naturaleza del metal en las reacciones participadas por estos ligandos debido a la formación mayoritaria de dímeros del tipo *cis-cisoides-cis-proS*, aunque en estos casos dicho efecto no va acompañado de un incremento de la velocidad de la reacción. Posiblemente esto se debe también a la existencia de dímeros del tipo *cis-transoides-cis* (C_i) más estables que los de tipo *cisoides* pero menos reactivos que éstos.

c) *Efecto de la configuración relativa de los estereocentros C2 y C4 sobre el estereocontrol.*

La configuración relativa ($2R^*,4R^*$) del compuesto (+)-**6** (Tabla 9, entrada 10) ha sido designada como *mismatched* respecto a la ($2S^*,4R^*$) del mismo ligando (-)-**5a** (Tabla 9, entrada 5) en función de una disminución de la *unlike-induction* que caracteriza el comportamiento de estos derivados (22% vs. 76%, respectivamente). En la figura 58 se ha indicado el cambio de configuración relativa sobre los estados de transición, utilizando paréntesis para el sustituyente R^4 y diferente color con respecto al mismo sustituyente en la configuración ($2S^*,4R^*$). Como puede observarse, en el caso de la configuración de (+)-**6** ($2R^*,4R^*$), el estado de transición de tipo II se inestabiliza relativamente respecto al de tipo I y IV, toda vez que la configuración relativa *cis* de la fusión (6/5) del alcóxido precursor en estos últimos, frente a la fusión *trans* de II, permite una mayor distorsión del anillo de piperidina con objeto de minimizar las interacciones estéricas causadas por el sustituyente R^4 y los otros sustituyentes del anillo. Así, la estructura II resultaría “penalizada” con la consiguiente disminución de la *unlike-induction*.

d) *Efecto de la introducción del grupo (gem-difenil)hidroximetilo en el núcleo de piperidina.*

Los argumentos que utilizamos en 3.1.3.C para caracterizar la *like-induction* frente a la *unlike-induction* observada en la serie derivada de la prolina son válidos en este lugar, dadas las analogías observadas con los derivados del ácido L-pipecolínico (figura 55). En los casos referidos en la Tabla 9 para los ligandos (+)-**9c** frente a (-)-**10** (entradas 3 y 5) y (-)-**5a** frente a (-)-**8** (entradas 5 y 6), el cambio desde la *unlike* a la *like-induction* es claramente paralelo al mostrado en el caso de los prolinoles. Como indicamos en las

Tablas 11 y 12, esto se debe al valor diferente del ángulo de torsión O6-C14-C15-N7 en las geometrías I y IV, lo que permite una diferenciación entre los dos restos fenilo que desfavorece el estado de transición I frente al IV. Ahora bien, la introducción de II en esta discusión debe ser analizada también ya que geométricamente es similar a IV por lo que debería esperarse una fuerte disminución de la *like-induction* respecto al DMFP. Esta disminución es real (desde el 98% al 79%); no obstante, hay que advertir que el carácter *trans* de la fusión 6/5 en II condiciona unos alrededores diferentes para el resto Ph¹¹ que podría interaccionar con el Et⁹ del átomo de Zn para disminuir en alguna medida su participación respecto de IV ($E_{IV} < E_{II}$) (Figura 58).

Por otra parte, en las reacciones con los alcóxidos de litio en las que participan los ligandos (-)-**10** y (-)-**8** (Tabla 8, entradas 8 y 11, respectivamente) se ha observado un incremento de la velocidad respecto a las reacciones que se realizan en presencia de dietilzinc y, al lado de esto, se incrementa el porcentaje del alcohol *S*.

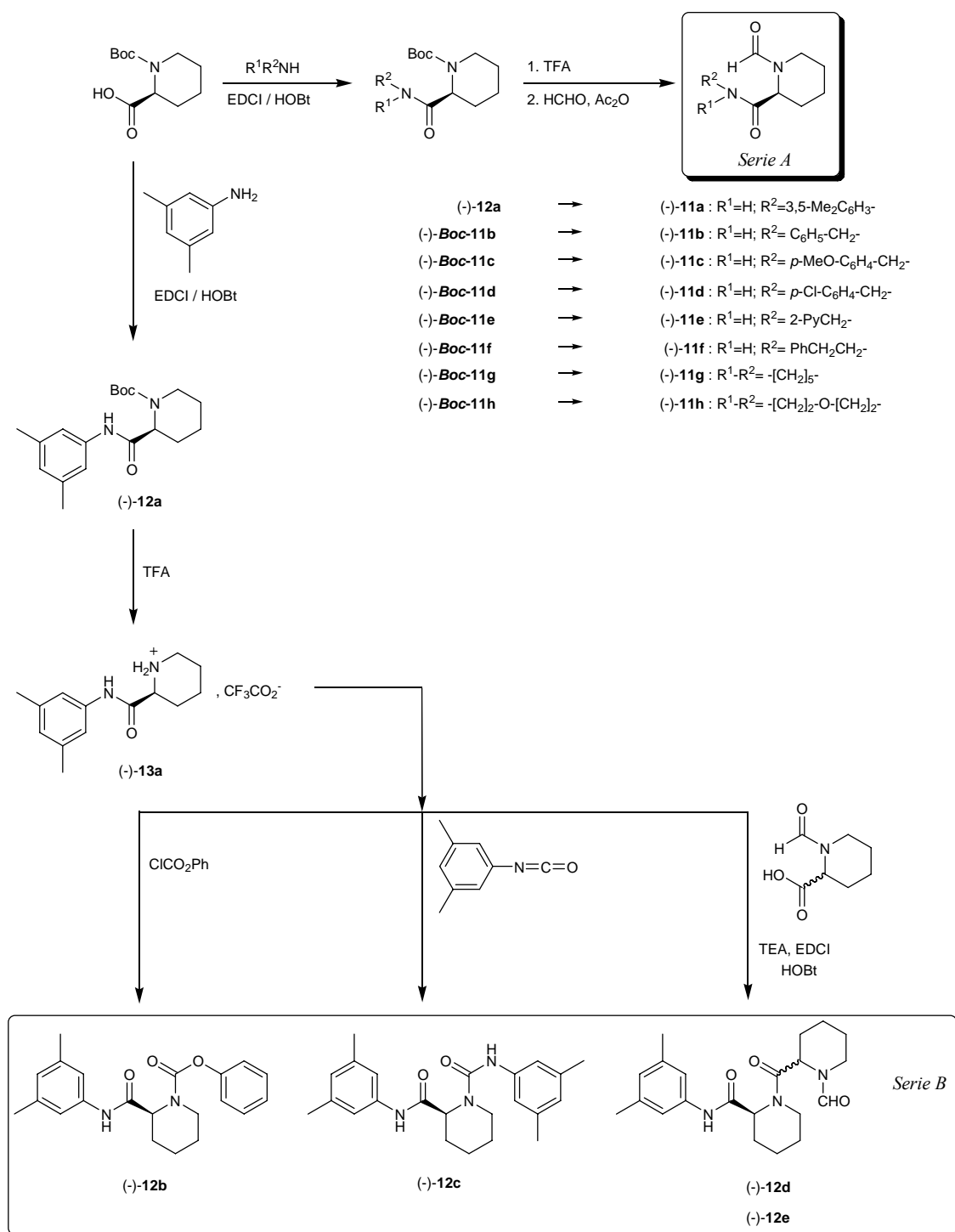
Esto es coherente con la participación de alcóxidos de litio de tipo *cis* que inducen estos efectos, como ya se ha indicado, y muestra la escasa, si no nula, participación de geometrías de tipo *trans* representadas por estados de transición de tipo II.

3.2. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE BASES DE LEWIS DERIVADAS DEL ÁCIDO L-PIPECOLÍNICO, EN LA REACCIÓN DE HIDROSILILACIÓN DE N-[1-(4-TRIFLUOROMETILFENIL) ETILIDEN]ANILINA Y DE 4-TRIFLUOROMETILACETOFENONA.

3.2.1 Síntesis de L-pipecolamidas 11a-h y 12a-e

La derivatización del ácido pipecolínico a las *N*-pipecolamidas se ha conseguido mediante la aplicación de dos estrategias generales (esquema 31). La primera, que conduce a las *N*-formilpipecolamidas de la *Serie A*, supone la formación de la amida derivada del ácido *N*-Boc-pipecolínico, seguido de la desprotección y formilación *in situ* de la amida libre.

La segunda estrategia, que conduce a las pipercolamidas *N*-funcionalizadas de la *Serie B*, requiere el aislamiento de la amida libre (-)-**33** y su transformación sucesiva en el carbamato (-)-**12b** por reacción con cloroformiato de fenilo, en la urea derivada (-)-**12c** por reacción con isocianato de 3,5-dimetilfenilo y en el dipéptido (-)-**12d** y (-)-**12e** (dos epímeros), por reacción con el ácido *N*-formilpipercolínico.



Esquema 31

Este último compuesto se preparó a partir del ácido L-pipecolínico por reacción con ácido fórmico y anhídrido acético. El rendimiento es cuantitativo, pero el producto, caracterizado como el ácido *N*-formilpipecolínico, se obtuvo en forma racémica ($[\alpha]_D \sim 0$), presumiblemente, vía la formación de una 5-oxazolona generada en el medio de reacción por activación del ácido como anhídrido mixto.

En cualquier caso se siguió la reacción de condensación del ácido *N*-formilpipecolínico con la L-pipecolamida (-)-**33**, para observar la formación de dos dipéptidos epímeros (-)-**12d** y (-)-**12e** que fueron separados por CL y caracterizados por RMN. El compuesto (-)-**12d** se aisló como mayoritario (77 : 23) y no se observó la presencia de rotámeros a temperatura ambiente, mientras que el compuesto (-)-**12e** existe en disolución, a esa temperatura, como dos rotámeros (56 : 44) que presentan diferencias espectroscópicas significativas en el rango espectral de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN (véase 3.2.2).

Los métodos de amidación y formilación que se utilizaron en una y otra estrategia para alcanzar los objetivos sintéticos señalados están bien establecidos.¹⁴⁴ Así, para la formación de las pipecolamidas derivadas del ácido *N*-Boc-pipecolínico y del ácido *N*-formilpipecolínico, se siguió el método de la carbodiimida (EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol,²⁰² que se utiliza en la síntesis de péptidos con el fin de evitar la epimerización del AA-OH en la reacción sintética.

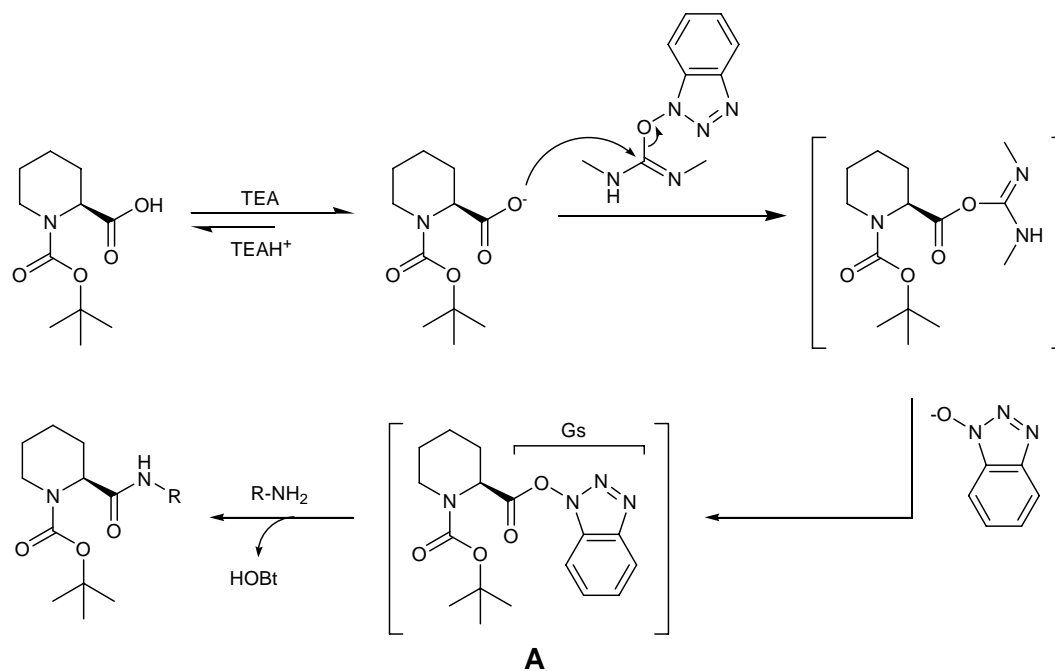
El éxito de esta metodología no solo se debe a que se disminuye la reactividad del grupo saliente (Gs) por formación del intermedio **A** (esquema 32), sino que la presencia de un resto carbamato disminuye la nucleofilia del átomo de oxígeno, inhibiendo el ataque intramolecular que conduce a la 5-oxazolona intermedia (esquema 33).

La enolización, potenciada por el carácter aromático del intermedio enólico, es responsable de la racemización del α -aminoácido y, con ello, de la obtención de ambos enantiómeros si el reactivo es aquiral (alquil o arilaminas), o de ambos epímeros si el reactivo es quiral.

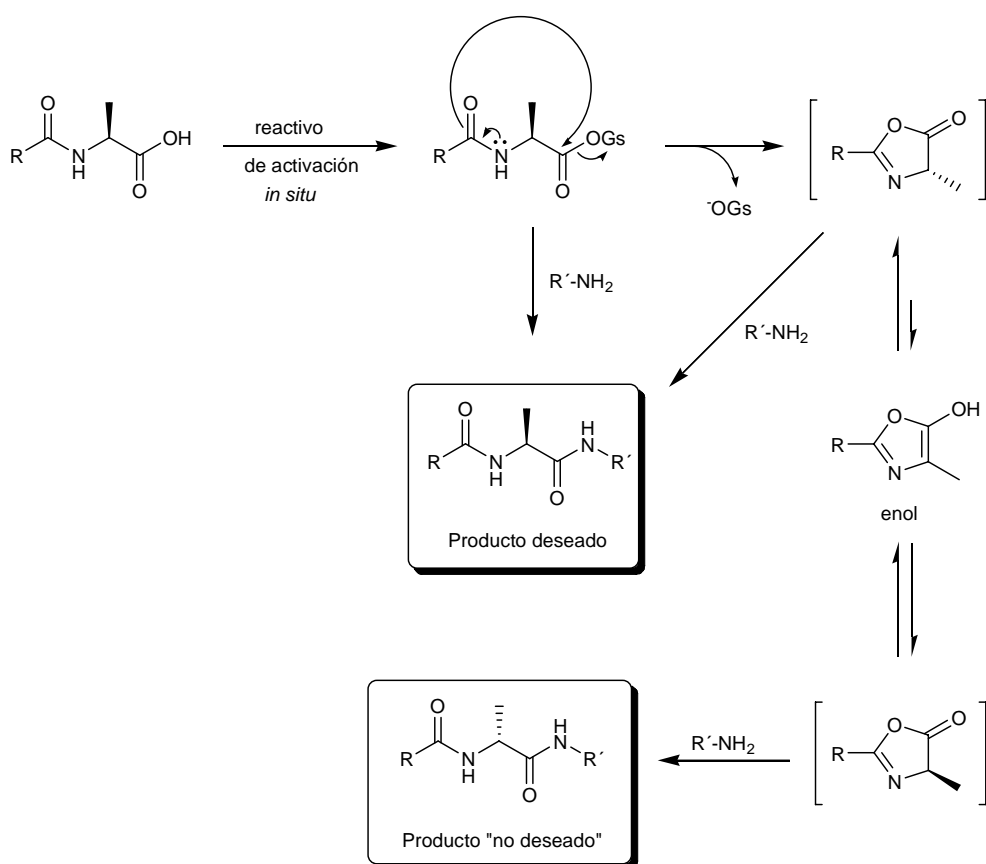
En la reacción de *N*-formilación se siguió el método del anhídrido mixto con ácido fórmico y anhídrido acético que ha dado muy buenos resultados en todos los

²⁰² Chan, W. C.; White, P. D. *Fmoc solid Phase Peptide synthesis, a practical approach*, Oxford University Press, New York, 2000.

casos ensayados por nosotros (rendimientos mayores del 80%) y en aquellos otros descritos en la bibliografía.¹⁴⁴



Esquema 32



Esquema 33

3.2.2 Determinación estructural de las pipecolamidas 11a-h y 12a-e.

La determinación estructural de las *N*-formilpipecolamidas de la *Serie A* se ha resuelto mediante el análisis de sus espectros de RMN. La asignación de las señales a protones y átomos de carbono es consistente con los valores calculados. Algunos derivados existen en forma de dos rotámeros (compuestos (-)-**11c**, (-)-**11d**, (-)-**11e** y (-)-**11f**), uno de ellos mayoritario; la señal clave correspondiente al núcleo de pipecolamida es la del centro estereogénico o C6. El protón H6 aparece en el intervalo 4.03 - 5.30 ppm, como un doblete aparente y su constante de acoplamiento tiene un valor comprendido entre 3.2 y 6.6 Hz (tabla 15).

Esta multiplicidad y el valor típico de la constante de acoplamiento vecinal permiten pensar que este protón es pseudo-ecuatorial, observándose un acoplamiento ecuatorial-axial pero no el ecuatorial-ecuatorial que puede ser muy pequeño para valores de los ángulos diedro próximos a 90°.

Tabla 15. Señales clave de RMN para la determinación de la configuración relativa de las *N*-formilpipecolamidas de la *Serie A*.^{a,b}

Entrada	Compuesto	¹ H-RMN H6 (d)	¹³ C-RMN C6
1	(-)- 11a	5.10 (<i>J</i> =5.8 Hz)	51.5
2	(-)- 11b	4.96 (<i>J</i> =5.7 Hz)	50.8
3	(-)- 11c	Rotámero <i>M</i> : 5.01 (<i>J</i> =6.1 Hz) Rotámero <i>m</i> : 4.19 (<i>J</i> =4.0 Hz)	50.8 57.7
4	(-)- 11d	Rotámero <i>M</i> : 4.88 (<i>J</i> =5.5 Hz) Rotámero <i>m</i> : 4.06 (<i>J</i> =3.2 Hz)	50.8 57.8
5	(-)- 11e	Rotámero <i>M</i> : 5.04 (<i>J</i> =5.1 Hz) Rotámero <i>m</i> : 4.23 (<i>J</i> =4.9 Hz)	51.0 57.7
6	(-)- 11f	Rotámero <i>M</i> : 4.88 (<i>J</i> =5.9 Hz) Rotámero <i>m</i> : 4.03 (<i>J</i> =3.7 Hz)	50.7 57.7
7	(-)- 11g	5.30 (<i>J</i> =6.2 Hz)	47.3
8	(-)- 11h	5.26 (<i>J</i> =6.6 Hz)	47.0

^a ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz); ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz).

^b *M* es el rotámero mayoritario y *m* el minoritario.

La existencia de dos rotámeros (entradas 3, 4, 5 y 6) en las amidas secundarias es compatible con la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el NH y el grupo CO del resto formilo, lo cual restringe la rotación del enlace C-N de los grupos amida (rotámeros **B** y **C**, figura 59). La diferente estabilidad de uno y otro (**B** > **C**) puede ser causa de que el rotámero minoritario **C** se interconvierta a temperatura ambiente en el **B** para aquellos compuestos como (-)-**11a** y (-)-**11b** (entradas 1 y 2, respectivamente).

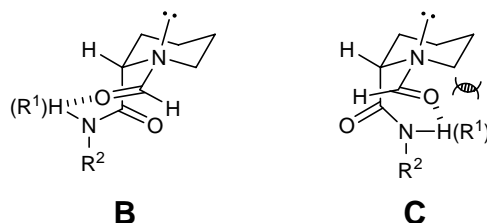


Figura 59. Tipos de rotámeros que son compatibles con las propiedades espectroscópicas de las *N*-formilpipercolamidas de la *Serie A*.

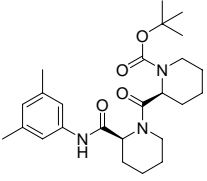
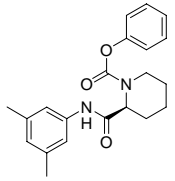
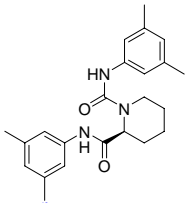
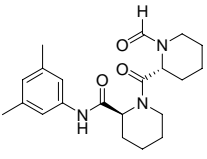
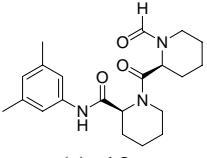
Las amidas terciarias (-)-**11g** y (-)-**11h** (entradas 7 y 8, tabla 15) no pueden estabilizarse mediante interacciones por enlace de hidrógeno, sin embargo los datos espectroscópicos son análogos a los de otros miembros de la serie. En tales casos la selección de un único rotámero de tipo **B** (figura 59) podría estar relacionada con la inestabilidad estérica del conformero **C**.

En el caso de las pipercolamidas *N*-funcionalizadas de la *Serie B* (tabla 16), la presencia de dos rotámeros en extensión observable se ha limitado al compuesto (-)-**12e**, y en los compuestos en que pudo medirse el desdoblamiento de la señal de los protones H6 y H12, la constante es pequeña, entre 4.2 Hz y 6.2 Hz. Así, los datos espectroscópicos de los compuestos (-)-**12b** y (-)-**12c** son enteramente referibles a una estructura de tipo **B** (figura 59) con las deformaciones de los ángulos diedro que minimicen en cada caso las interacciones de los restos arilamino y fenoxilo con el anillo piperidínico de uno y otro derivado. La determinación estructural de los compuestos (-)-**12d** y (-)-**12e** requiere una modelización previa y el cálculo de las estructuras correspondientes.

Así, se han minimizado por MM+ los 32 isómeros conformacionales que pueden deducirse a partir de cada uno de los diastereoisómeros C_R^6 / C_S^{12} y C_S^6 / C_S^{12} , si se tiene en cuenta la configuración *R/S* de los dos átomos de nitrógeno piperidínicos ($2^2 = 4$ conformaciones) y la disposición relativa *sin/anti* de los sustituyentes de los tres átomos

de nitrógeno amídicos con respecto al grupo carbonilo correspondiente ($2^3 = 8$ rotámeros).

Tabla 16. Señales clave de RMN para la determinación de la configuración relativa de las pipecolamidas N-funcionalizadas de la serie B.^a

Compuesto	¹ H-RMN	¹³ C-RMN
 (-)-12a	4.60 (d, 1H, $J=4.6$ Hz, H6) 4.85 (t, 1H, $J=4.8$ Hz, H12)	56.9 (C6) 50.4 (C12)
 (-)-12b	4.98 (s aparente, 1H, H6)	55.5 (C6)
 (-)-12c	5.05 (d, 1H, $J=4.95$ Hz, H6)	54.4 (C6)
 (-)-12d	4.91 (t, 1H, $J=5.0$ Hz, H6) 5.37 (dt, 1H, $J=5.6, 1.8$ Hz, H12)	50.2 (C6) 53.2 (C12)
 (-)-12e	5.39 (d, 1H, $J=6.2$ Hz, H6) 5.22 (d, 1H, $J=5.9$ Hz, H12) 5.08 (dd, 1H, $J=5.9, 2.2$ Hz, H6) 4.63 (d, 1H, $J=4.2$ Hz, H12)	48.1 (C6) 53.2 (C12) 48.4 (C6) 57.1 (C12)
	rotámero <i>M</i> : ^b	
	rotámero <i>m</i> : ^b	

^a La asignación de señales a protones y a núcleos de carbono se ha llevado a cabo mediante el registro de espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY y heteronuclear HMQC.

^b *M* es el rotámero mayoritario y *m* el minoritario.

En el caso del diastereómero C_R^6 / C_S^{12} , este primer cálculo concluyó en tres mínimos locales que fueron optimizados mediante un cálculo semiempírico PM3¹⁶³ y los mínimos correspondientes se utilizaron como estructuras de partida para su optimización geométrica completa con el método DFT B3LYP¹⁵⁸/6-31G(d)¹⁵⁹, comprobándose la ausencia de frecuencias negativas. De este modo, se seleccionaron tres estructuras o rotámeros **G**, **H** y **I** sobre las que se trabajó, con objeto de calcular de población conformacional, utilizando las funciones de Gibbs relativas. Según esto, la población del diastereómero C_R^6 / C_S^{12} es *quasi*-monoconformacional en la estructura **I** (96.2 %) frente al rotámero **G** (2.6 %) y al rotámero **H** (1.2 %) (figura 60).

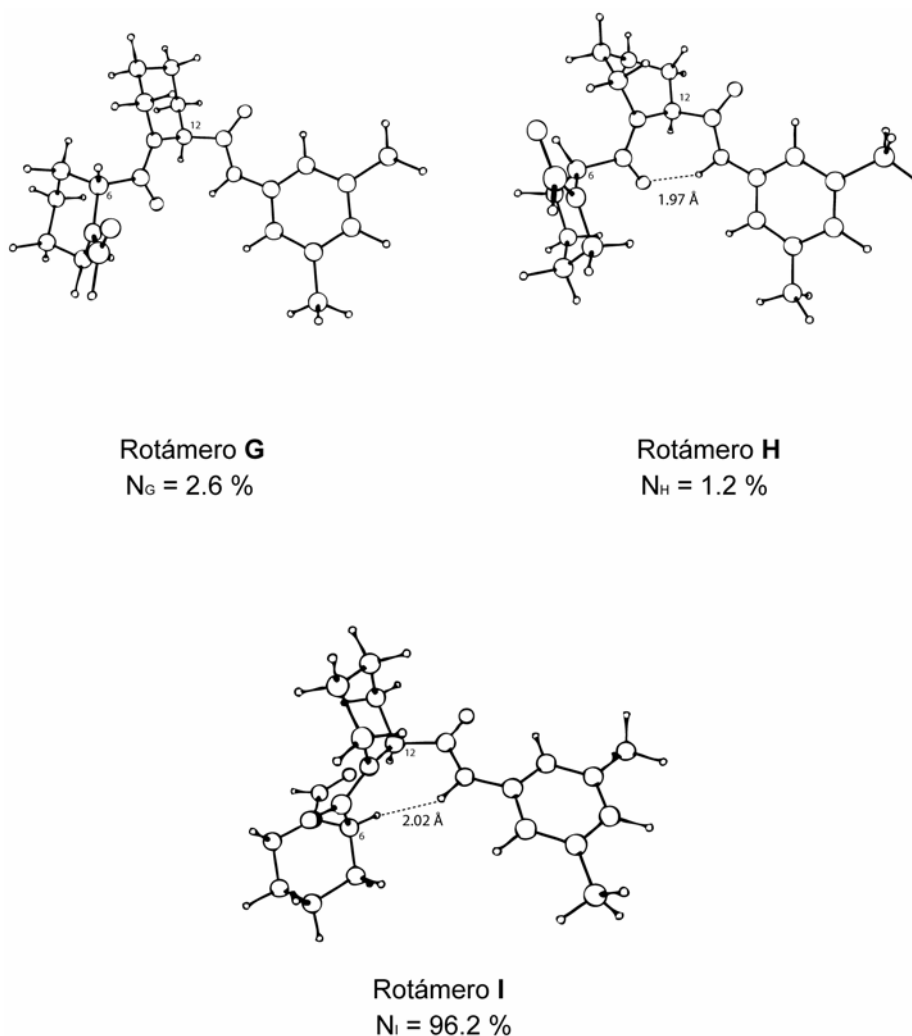


Figura 60. Parámetros estructurales relacionados con el cálculo de la estructura C_R^6 / C_S^{12} .

En estos confórmeros los tres átomos de nitrógeno son *quasi*-trigonales y la disposición relativa de dos sustituyentes respecto al grupo carbonilo de la función amida es, en cada caso, la que se muestra en la figura.

El rotámero más estable contiene la información estereoquímica que se deduce para el isómero (-)-**12d** (tabla 16). Esto es: a) un único rotámero; b) la multiplicidad de las señales de los protones H6 y H12 en los dos átomos de carbono estereogénicos es de triplete y doblete de tripletes, respectivamente, siendo las constantes de acoplamiento $^3J=5.0$, 5.6 y 1.8 Hz que se corresponde con una disposición pseudo-ecuatorial de estos protones en los anillos piperidínicos respectivos. Esto supone que el valor de los ángulos diedro entre cada uno de esos protones y los protones metilénicos vecinos es muy próximo entre si, por lo que el desdoblamiento teórico (doblete de dobletes) se convierte en un triplete aparente, mientras que para H12 el doblete de tripletes observado corresponde a dos acoplamientos vecinales de 5.6 y 1.8 Hz con los protones metilénicos vecinos y a un acoplamiento a cuatro enlaces de 1.8 Hz con el NH amídico; c) La señal más apantallada H6 no presenta desdoblamiento adicional a cuatro enlaces ya que el CH del grupo formilo se sitúa en *anti* respecto al CH6, sin embargo la distancia de 2.02 Å existente entre el átomo de oxígeno del grupo amida y el átomo de hidrógeno unido al N del resto anilida, permite una interacción por enlace de hidrógeno entre ambos grupos, lo que posibilita un acoplamiento adicional (a una distancia de cuatro enlaces) entre el protón NH y el H12 con una $^4J=1.8$ Hz, que ha sido medida. Este comportamiento espectroscópico es consistente con la asignación de las señales a los protones H6 y H12 y con los parámetros estructurales calculados para **I**, por lo que puede adelantarse que el compuesto etiquetado como (-)-**12d** es el diastereómero C_R^6 / C_S^{12} .

La estructura del diastereómero C_S^6 / C_S^{12} se calculó siguiendo la misma metodología que en el caso anterior. Así, se seleccionaron tres estructuras **J**, **K** y **L** cuyas poblaciones conformacionales fueron N_J : 35.2 %; N_K : 24.9 %, N_L : 39.9 % -figura 61-.

Los conformeros **K** y **L** presentan una distancia entre el átomo de hidrógeno del NH y el C=O (del rotor más próximo) que es adecuada para la formación de enlace de hidrógeno, mientras que la estructura **J**, relativamente más estable que la **K**, no presenta enlace de hidrógeno. El diastereómero C_S^6 / C_S^{12} es entonces conformacionalmente poco uniforme y, en este sentido, contrasta con el epímero (-)-**12d**, por lo que puede confirmarse la configuración de uno y de otro. La diferente multiplicidad de las señales del H6 (dd) y del H12 (d) -tabla 16- en el rotámero minoritario (señal ancha) puede relacionarse con el rotámero **L** ya que uno de los ciclos está en forma de bote torcido, mientras que el otro está como silla (ángulos diedro de H6 y H12 con los protones

metilénicos contiguos: 45° , -71.2° y -154° , -39.3° , respectivamente). Esta situación mixta contrasta con el carácter de doble silla de la estructura **J** y de doble bote o bote torcido de **K**, si bien los datos espectroscópicos no permiten establecer otros criterios que la propia heterogeneidad conformacional para determinar las configuraciones relativas de (-)-**12d** y (-)-**12e**.

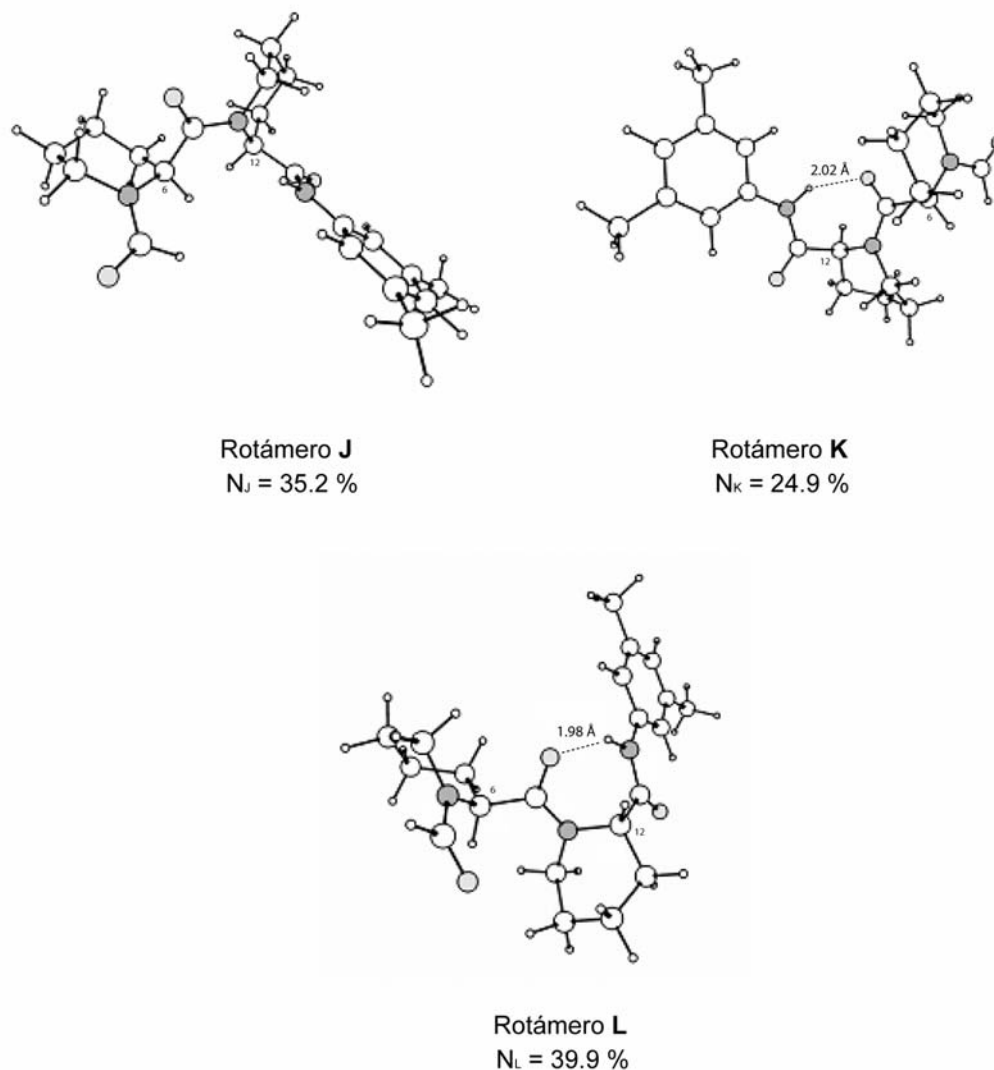
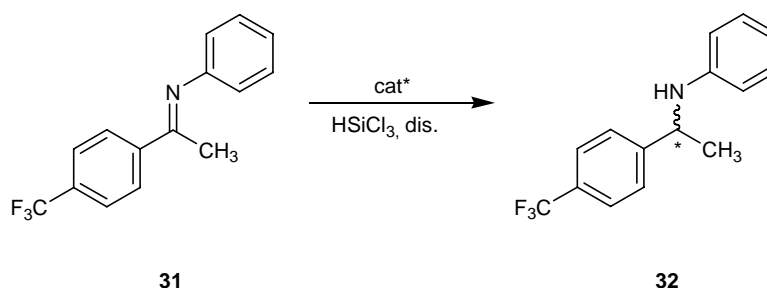


Figura 61. Parámetros estructurales relacionados con el cálculo de la estructura C_S^6 / C_S^{12} .

3.2.3 Activación de silanos con *N*-formilpipecolamidas y otras pipecolamidas *N*-funcionalizadas quirales. Evaluación en la reducción enantioselectiva de (*E*)-*N*-[1-(4-trifluorometilfenil)etiliden]anilina

Estimulados por los excelentes resultados obtenidos por los grupos de Sun^{145,146} y Malkov^{143,144} en la reducción de iminas proquirales con *N*-formilpipecolamidas y *N*-formil α -aminoácidos de cadena abierta, respectivamente -véase 1.3-, se ha abordado un estudio sistemático de los factores estructurales y de algunas variables de operación: disolvente, temperatura y carga de catalizador que controlan la actividad catalítica y la enantioselectividad de estos procesos.

Para llevar a cabo este estudio se han sometido a evaluación las bases de Lewis de tipo *N*-formilpipecolamidas de la *Serie A* y las pipecolamidas *N*-funcionalizadas de la *Serie B* (esquema 31) sintetizadas por nosotros, y se ha elegido como reacción *test* la reducción con triclorosilano de la *N*-fenilcetimina **31** (esquema 34).



Esquema 34

En la tabla 17 se han recogido los resultados obtenidos, utilizando como catalizador el compuesto (-)-**11a** en diferentes condiciones, como punto de partida para llevar a cabo el análisis de la reacción en función de las modificaciones estructurales del catalizador.

Como puede observarse, el mejor resultado corresponde a la entrada 5, ya que se consiguió una buena enantioselectividad, con el mayor rendimiento, para un tiempo de 24 horas de reacción a -20 °C. La carga de catalizador es de 10 mol por ciento que podría reducirse a 5 mol por ciento para un tiempo de 32 horas en las mismas condiciones de temperatura, concentración y disolvente (0.2 M, en **31**; relación $\text{Cl}_3\text{SiH}/\mathbf{31} = 1.5$; escala de 0.15 mmol de **31**; -20 °C de temperatura, CHCl_3 como disolvente; entrada 4).

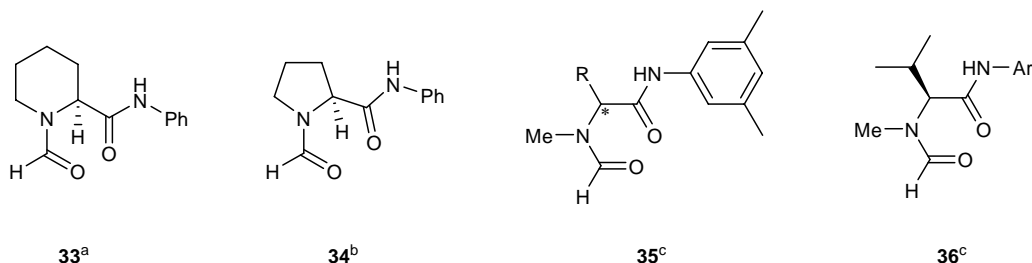
Tabla 17. Reducción asimétrica de la cetimina **31** en presencia de (-)-**12a**.

Entrada	Disolvente	Carga cat. (mol %)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a	ee (%) ^b
1	Tolueno	10	20	8	92	52.6
2	DCM	10	20	8	73	64.4
3	CHCl ₃	10	20	8	70	66.0
4	CHCl ₃	5	-20	32	84	76.2
5	CHCl ₃	10	-20	24	94	75.4
6	CHCl ₃	10	-40	90	90	67.4

^a El rendimiento se ha calculado mediante el espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción sobre las señales clave del grupo metilo de **31** y **32**.

^b Determinado por CGL en columna de Cyclodex-B.

El nivel de enantioselectividad es semejante al encontrado por Sun y col.¹⁴⁵ para la reacción de triclorosilano con la *N*-fenilcetimina derivada de la acetofenona y el catalizador **33** (figura 62) utilizando DCM como disolvente, a 0 °C (73% ee, rend. 94%), como era de esperar; y mucho mejor, aunque del mismo sentido (*R* > *S*), que el observado por Matsumura¹⁴² con el análogo de **33** derivado de la prolina, el compuesto **34** (55% ee, rend. 97%), en idénticas condiciones de reacción (2 eq. de Cl₃SiH, escala de 0.2 mmol en 1.0 mL de DCM y 16 horas de reacción).

**Figura 62.** Catalizadores y tipos de catalizadores previamente evaluados.^{142,144,145}

Parece evidente que la flexibilidad del anillo piperidínico actúa como *relay* en la transferencia de la quiralidad del α -aminoácido. Por otra parte, el nivel de enantioselectividad observado es un buen punto de partida para pretender extraer información de otros efectos estructurales sobre el curso estereoquímico de este proceso y con ello, de los estados de transición competitivos. El logro de este objetivo permitirá abordar el diseño de catalizadores a medida en la hidrosililación de iminas proquirales.

Idéntico objetivo ha guiado los trabajos de Malkov y col.¹⁴⁴ utilizando catalizadores derivados de α -aminoácidos de cadena abierta **35** (R = Chex, *t*-Bu, Ph, Bn y Me) y distintas amidas del derivado **36** (R = Ph, 4-MeOC₆H₄ y 3,5-Me₂C₆H₃) -figura 62-. En todos los casos la configuración del catalizador correlaciona con el exceso enantiomérico y el mejor resultado se observó para **36a** (R = 3,5-Me₂C₆H₃) en la reacción de hidrosililación de la cetimina derivada de la acetofenona (rend. 81%, 92% ee (*S*)) a temperatura ambiente, utilizando tolueno como disolvente.

Estos resultados han sido interpretados en términos de las interacciones del catalizador y el sustrato, pero ninguna geometría ha sido postulada hasta el momento para los estados de transición competitivos (figura 63).¹⁴⁴

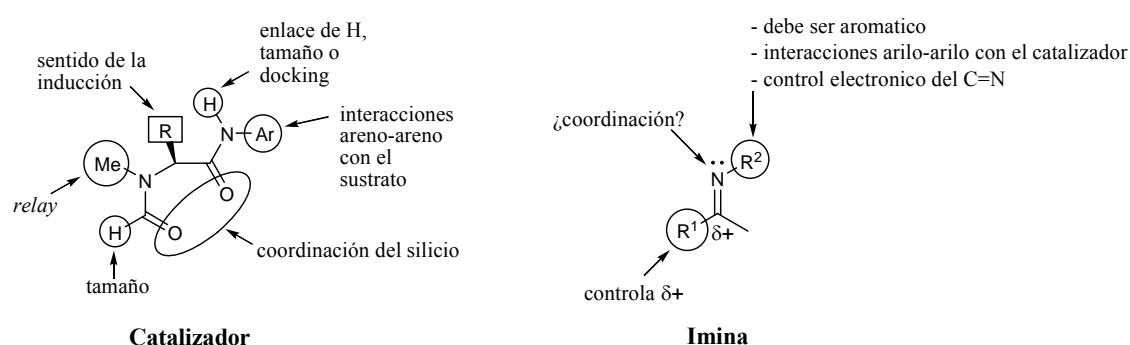


Figura 63. Análisis de las interacciones que pueden influir en el diseño de catalizadores basados en α -AA de cadena abierta.

En base a experimentos de ¹³C-RMN Malkov y col.¹⁴⁴ establecen que son necesarios dos grupos amida para que la coordinación al silicio sea eficaz. La no equivalencia de los grupos metilo de la anilida sugiere una débil coordinación que restringe la rotación del enlace N-Ar. Además, mientras que las amidas secundarias como **36** resultaron eficientes, ninguna de las amidas terciarias (*N*-metilanilidas y *N,N*-dialquilamidas) dio rendimientos adecuados. Adicionalmente los autores comprobaron que el resto anilida es necesario para observar algún efecto catalítico. Debido a esto concluyeron que alguna interacción estabilizante de tipo *areno-areno* con el sustrato es un factor importante en la discriminación facial del grupo C=N de la imina.

Por otra parte también comprobaron que la formamida debe ser terciaria y que la coordinación del grupo C=O es solo compatible con un átomo de tamaño pequeño unido al carbonilo, tal como H, pero no con otros restos; metilo, Boc y análogos de urea. Además, el papel del grupo metilo resultó crucial por condicionar la magnitud de la

enantioselectividad o lo que es igual, por transmitir la información estereoquímica del centro quiral.

Respecto a los propios requisitos de la imina, las conclusiones de los autores se han recogido en la figura 63. Con respecto al grupo R^2 , el carácter aromático es determinante para conseguir elevados excesos enantioméricos y la congestión estérica (*o*-sustituyentes) es un factor limitante de la velocidad y de la enantioselectividad. Las variaciones observadas para $R^2 = 4-(\text{MeO})\text{C}_6\text{H}_4$ son mínimas para presuponer que el átomo de nitrógeno de la imina es un centro de coordinación.

Un hecho importante relacionado con el curso estereoquímico de estas reacciones es que existe una relación lineal entre la pureza enantiomérica del catalizador y del producto, que sugiere que en el estado de transición deben estar implicados una molécula del catalizador y otra del sustrato.

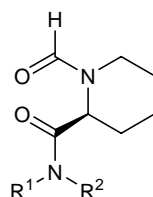
Con estos antecedentes en la mano y una vez que las condiciones de reacción con el catalizador (-)-**11a** fueron establecidas (tabla 17), se evaluaron los catalizadores de la *Serie A* en la reacción *test* del esquema 34.

Como puede observarse la enantioselectividad de la reacción es fuertemente dependiente de la naturaleza del grupo amida (tabla 18).

Un importante incremento de la estereoselectividad se ha observado para las bencil y 2-feniletilamidas, entradas 2-4 y 6 (hasta un 87% ee, entrada 4) y este resultado es poco sensible al efecto polar del sustituyente (entradas 3 y 4). Sin embargo, el cambio de un resto fenilo por 2-piridinilo disminuye drásticamente la reactividad y la enantioselectividad del proceso (entrada 5 frente a 2).

Análogamente la introducción de piperidina y morfolina (entradas 7 y 8, respectivamente) para generar las correspondientes amidas terciarias, disminuye sensiblemente la enantioselectividad, pero se mantiene el sentido de ésta, que fue siempre el mismo en todos los experimentos desde los primeros resultados observados con la 3,5-dimetilanilida (-)-**11a** (entrada 1). A diferencia de los datos obtenidos para los catalizadores de tipo **35** (figura 62), las amidas terciarias pudieron evaluarse en las condiciones y con el sistema de pipecolamidas ensayado por nosotros.

Tabla 18. Reducción de la cetimina **31** con triclorosilano catalizada por *N*-formilpipecolamidas de la Serie A.^a



Entrada	R ¹ , R ²	catalizador	Rend. (%) ^b	32, % ee ^c (config) ^d
1	H, 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 11a	94	76 (R)
2	H, PhCH ₂ -	(-)- 11b	100	85 (R)
3	H, <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	(-)- 11c	72	86 (R)
4	H, <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	(-)- 11d	71	87 (R)
5	H, 2-PyCH ₂ -	(-)- 11e	57	15 (R)
6	H, PhCH ₂ CH ₂ -	(-)- 11f	70	84 (R)
7	-[CH ₂] ₅ -	(-)- 11g	100	24 (R)
8	-[CH ₂] ₂ -O-[CH ₂] ₂ -	(-)- 11h	81	18 (R)

^a La reacción se lleva a cabo a escala de 0.15 mmol con 1.5 eq. de Cl₃SiH y 10% mol de catalizador a -20 °C, en CHCl₃, durante 24 horas.

^b Determinado mediante el espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción.

^c Determinado por CGL en columna de Cyclodex-B.

^d Establecido a partir del poder rotatorio (medido en CHCl₃) por comparación con los datos de la literatura.¹⁴³

En este punto debe indicarse que una de las modificaciones recientes desarrolladas por Sun¹⁴⁵ sobre estos esqueletos de pipecolamidas quirales ha sido la introducción de un resto de 1,2-difeniletilamina β-oxisustituida, con doble selección de la configuración de los nuevos centros estereogénicos (α*S*, β*S*)-**37a**, (α*S*, β*R*)-**37b** y (α*R*, β*R*)-**37c** (figura 64).

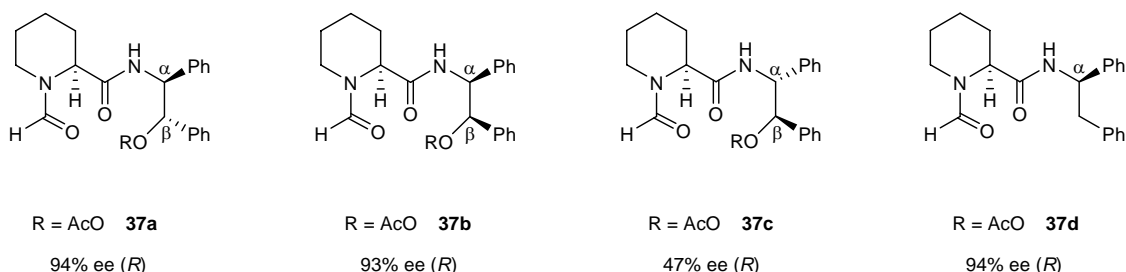


Figura 64. Enantioselectividad observada en la reducción de la *N*-fenilacetimina derivada de la acetofenona con Cl₃SiH y los catalizadores **37**, en DCM a 0 °C.¹⁴⁸

La enantioselectividad de la reducción de la *N*-fenilcetimina derivada de la acetofenona en presencia de estos catalizadores resultó drásticamente modificada respecto a la observada con el compuesto **33** (73% ee), como puede verse en la figura 64. Parece que la configuración *S* del átomo de carbono α es cooperativa y refuerza, por lo tanto, el nivel de enantioselectividad observado con **33**, mientras que la configuración *R* da lugar al par no cooperante o *mismatched* que disminuye el nivel de enantioselectividad conseguido con el compuesto de referencia. Sin embargo, la configuración del carbono β no parece determinante para la enantioselectividad y los autores modificaron este centro, eliminando el resto oxigenado (**37d**), para observar, que, en efecto, tanto el factor estructural como configuracional en el C_β no condiciona el nivel de estereoselectividad alcanzado con la introducción del grupo (*S*)- α -feniletilamino (**37a**, figura 64).

A la luz de los resultados observados por nosotros (entradas 2, 3 y 4, tabla 18), es la configuración relativa del C_α y del C_β la que parece determinante ya que el nivel alcanzado (hasta un 87% de ee, entrada 4) con la simple sustitución del grupo 3,5-dimetilanilina por el resto arilmetilo cambia significativamente la enantioselectividad. Sorprendentemente, también lo hace la introducción de un resto 2-feniletilamino (entrada 6, tabla 18). Parece que son los factores estructurales y más propiamente los anillos aromáticos ligados a la estructura de la amida secundaria con rotación no restringida, el factor determinante del incremento de la enantioselectividad. Esto estaría de acuerdo con la importancia de un tipo de interacción *areno-areno*, entre catalizador e imina, que induce una estabilidad diferencial de los estados de transición pro-*R* y pro-*S* de la reacción, como ha sido reconocido por Malkov y col.^{*,144}

Los resultados obtenidos en la tabla 18 (entradas 7 y 8) refuerzan esta tesis ya que el carácter de la amida terciaria de los catalizadores (-)-**11g** y (-)-**11h**, unido al hecho estructural de su carácter no aromático da lugar a una enantioselectividad muy pobre. Igualmente pobre es el resultado obtenido con el derivado picolínico (-)-**11e** (entrada 5), tanto en eficacia del catalizador como en su capacidad estereodiferenciadora. Según esto, parece que la presencia de un nuevo centro de coordinación, el nitrógeno piridínico, restringe la libertad rotacional del enlace $C-C_{sp^2}$ para orientar el anillo de piridina en relación al resto aromático de la imina, impidiendo el desarrollo de la interacción *areno-areno* estabilizante.

* Malkov y col. también han sugerido la existencia de interacciones *areno-areno* para interpretar el curso estereoquímico de la adición de arilsilanos a aldehídos

En este punto debemos preguntarnos cual es el resto aromático de la *E*-imina que interacciona con el resto arilo de la amida del catalizador. Este aspecto es decisivo para abordar una aproximación geométrica del complejo reactivo-catalizador al sustrato en los estados de transición.

De nuevo existe algún antecedente en el campo de los catalizadores derivados del ácido L-piperazin-2-carboxílico (LPC) que pueden ayudar a resolver esta cuestión.¹⁴⁶ Así, el compuesto LPC (figura 65) junto con otros derivados de este esqueleto básico han sido evaluados frente a *N*-fenilcetiminas derivadas de alquil-arilcetonas y dialquilcetonas. En uno y otro caso no se observan diferencias en los niveles ni en el sentido de la estereoselectividad observada, por lo que parece que en cualquier caso permanece la interacción estabilizante *areno-areno* que, si esto es así, debe estar centrada en el grupo *N*-fenilo de la imina.

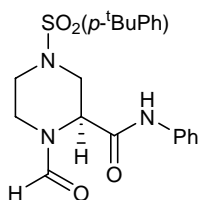


Figura 65. Derivados del ácido LPC previamente evaluados.

Según esto, pueden proponerse dos estados de transición **M-proR** y **N-proS**, referidos a la reacción de hidrosililación de **31** con el catalizador (-)-**11a**, sobre la base de las siguientes consideraciones:

1) La extracoordinación del átomo de silicio^{140,203} activa la transferencia del hidruro al centro electrófilo de la imina. Desde un punto de vista estérico esto debe ocurrir en *anti* respecto a una de las posiciones de la coordinación.²⁰⁴

2) En ambos estados de transición, para una configuración *E* de la imina, pueden estar implicados dos interacciones estabilizantes entre el grupo amina (NH y areno) del catalizador y el resto *N*-fenilimina del sustrato (un enlace de hidrógeno y una interacción π - π). Esta estabilización estará balanceada por las interacciones estéricas diferenciales que se delimitan en cada caso al girar el plano nodal de la imina alrededor del eje C_h , en el sentido de aproximar el grupo *N*-imino y el grupo *N*-amido de uno y otro reactivo (figura 66).

²⁰³ Kira, M.; Sato, K.; Sakurai, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4599

²⁰⁴ Denmark, S. E.; Fu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2208.

3) La comparación de ambas aproximaciones geométricas indica que la vía de reacción que conduce al enantiómero *R* está relativamente más estabilizada que la que deriva al enantiómero *S*, ya que en este último caso el carácter pseudo-axial del enlace C²-CO concentra un mayor impedimento estérico en el lugar de la coordinación entre el anillo aromático y el ciclo piperidínico. Esto no sucede en el estado de transición conducente al enantiómero *R* por el carácter pseudo-ecuatorial del enlace C²-CO (figura 66).

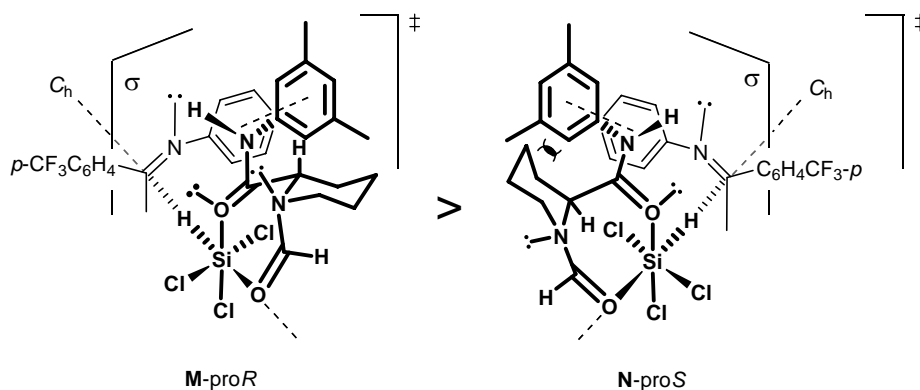


Figura 66. Estabilidad relativa de los estados de transición competitivos propuestos para la reacción de hidrosililación de la *N*-fenilcetimina **31** catalizada por (-)-**11a**. Estos modelos son generalizables a otros casos relacionados en la tabla 18, como (-)-**11b**, (-)-**11c**, (-)-**11d** y (-)-**11f**.

Los aspectos relevantes que hemos mencionado en la lectura de los resultados contenidos en la tabla 18 son compatibles con la selección de los ET[‡] **M-proR** y **N-proS** (figura 66). Así la baja enantioselectividad obtenida cuando se utilizan los catalizadores (-)-**11g** y (-)-**11h** (entradas 7 y 8) es consistente con la pérdida de compactabilidad de esas geometrías al desaparecer la interacción estabilizante *areno-areno*.

Los mejores resultados observados para los catalizadores **11b-d** y el catalizador (-)-**11f** (entradas 2-4 y 6) pueden venir condicionados por efectos estereoelectrónicos. Por una parte, las amidas alifáticas son más nucleófilas que las aromáticas, y, por tanto, el grupo carbonilo de estas amidas será más duro que el de las aromáticas, y más coordinativo para el silicio (átomo oxófilo). Según esto los estados de transición **M-proR** y **N-proS** (figura 66) serán más compactos, exaltándose las diferencias energéticas del ET[‡] **proR** frente al ET[‡] **proS**. Por otra parte la mayor libertad rotacional del anillo aromático a una distancia de dos o tres enlaces respecto al átomo de nitrógeno, es compatible con la orientación adecuada del resto fenilo respecto al otro

resto *N*-fenilo del sustrato, produciéndose una estabilización adicional que puede redundar en otros efectos esterodiferenciadores.

Además, puesto que el catalizador **36** (figura 62), derivado de valina, permite observar un resultado opuesto para la enantioselectividad de las reacciones de hidrosililación de *N*-fenilcetiminas referibles a **31** (92% ee (*S*)), un planteamiento análogo debería también justificar este resultado. En el caso de los aminoácidos de cadena abierta la libre inversión del enlace C*-N es espontánea y puede modificar el balance energético de ambos ET[‡]: **P-proR** y **Q-proS** (figura 67).

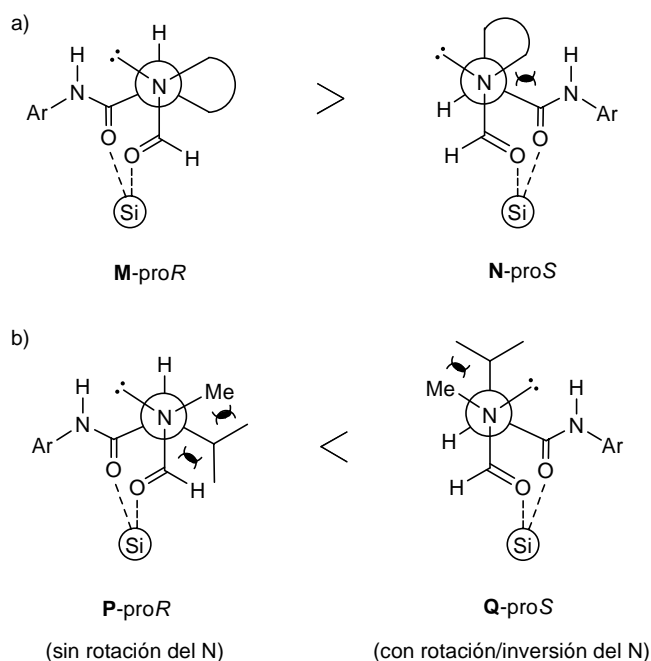


Figura 67. Estabilidad relativa de los estados de transición competitivos propuestos para la reacción de hidrosililación de *N*-feniliminas proquirales con el catalizador **36**: a) con el catalizador **(-)-11a** y b) con el catalizador **36** basado en valina.

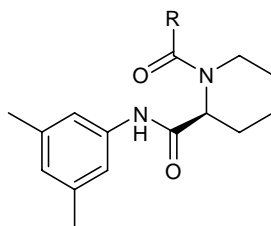
Así, si se utilizan proyecciones de Newman para representar los estados de transición **M-proR** y **N-proS** de la figura 66 (en forma simplificada, figura 67) podemos observar que en los estados de transición estereoanálogos que se formulan para el catalizador basado en valina, la inversión del átomo de nitrógeno en **Q-proS** da lugar a una disminución de la tensión estérica y torsional en el lugar de la coordinación (figura 67b). Siendo así, la estabilidad relativa de los estados de transición **P-proR** y **Q-proS** debería cambiar de sentido y esto está de acuerdo con el cambio observado en la enantioselectividad cuando se utiliza este catalizador.

Con objeto de investigar la influencia de otros grupos coordinativos sobre la estereoselectividad, se evaluaron los catalizadores de la *Serie B* o pipecolamidas

N-funcionalizadas. En la tabla 19 se han recogido los resultados observados. También se ha introducido el resultado obtenido con el compuesto de referencia, el catalizador (-)-**11a**.

Como puede observarse, estas nuevas bases de Lewis quirales basadas en el ácido *L*-pipecolínico dan lugar a una amplia variación de la enantioselectividad de productos en la hidrosililación catalizada de cetiminas.

Tabla 19. Reducción de la cetimina **31** con triclorosilano catalizada por pipecolamidas *N*-funcionalizadas de la serie B.^a



Entrada	R	catalizador	Rend. (%) ^b	32, % ee ^c (config) ^d
1	H	(-)- 11a	100	76 (R)
2	-O ^t Bu	(-)- 12a	< 5	-
3	-OPh	(-)- 12b	< 5	-
4	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ NH-	(-)- 12c	71	67 (S)
5	(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -formil-2-piperidinilo	(-)- 12d	84	32 (S)
6	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -formil-2-piperidinilo	(-)- 12e	56	9 (R)

^a La reacción se lleva a cabo a escala de 0.15 mmol con 1.5 eq. de Cl₃SiH y 10% mol de catalizador a -20 °C, en CHCl₃, durante 24 horas.

^b Determinado sobre el espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción.

^c Determinado por CGL en columna de Cyclodex-B.

^d Establecido a partir del poder rotatorio (medido en CHCl₃) por comparación con los datos de la literatura.¹⁴³

A diferencia de los resultados observados por Malkov,¹⁴⁴ que ensayó también derivados de tipo urea y carbamato con el catalizador **36**, en el caso del catalizador (-)-**12c** (entrada 4) tuvimos un resultado modesto en cuanto a la enantioselectividad pero sorprendente en cuanto a la eficacia catalítica de esta urea y al sentido del exceso enantiomérico, pues este se invirtió respecto de todos los catalizadores anteriores (*S* frente a *R*). La inactividad de los derivados carbamatos puede deberse a un problema

estérico o electrónico que afecte a la capacidad coordinativa del C=O (entradas 2 y 3). Por otra parte, las amidas epímeras en el C $_{\alpha}$ del anillo *N*-formilado modifican drásticamente el resultado previo que se obtuvo con el catalizador (-)-**11a**, como cabría esperar de la existencia de dos centros estereogénicos en los catalizadores. No obstante el resultado global es de disminución de la enantioselectividad (ee = 32% (*S*) y 9% (*R*) con (-)-**12d** y (-)-**12e** respectivamente; entradas 5 y 6, tabla 19), respecto a la observada con el catalizador de referencia (entrada 1, tabla 19). Esta disminución es coherente con el carácter de amida terciaria de uno de los centros coordinativos. En cuanto al cambio observado en el sentido de la enantioselectividad para el catalizador (-)-**12d**, los estados de transición **R-proS** y **T-proR** (figura 68) *quasi*-enantioméricos del **M-proR** y **N-proS** (figura 66), respectivamente, podrían dar cuenta de tal variación.

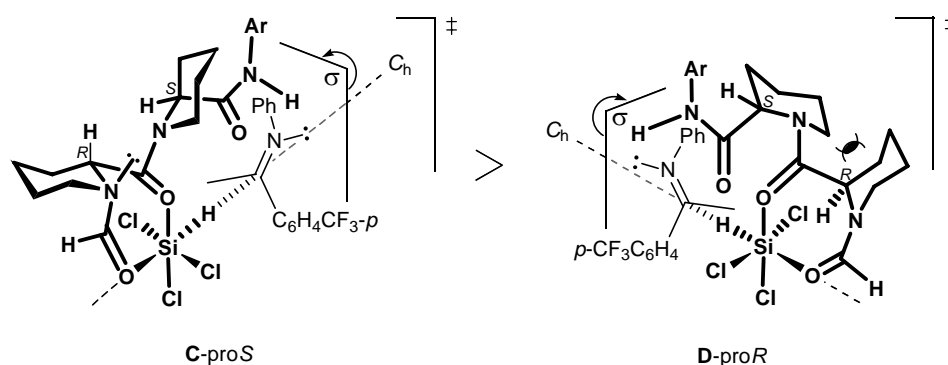


Figura 68. Estabilidad relativa de los estados de transición competitivos propuestos para la reacción de hidrosililación de la *N*-fenilcetimina **31**, catalizada por (-)-**12d**.

El hecho de que la enantioselectividad sea más baja en este caso puede estar relacionado con una disminución de las interacciones estabilizantes *areno-areno* y de enlace de hidrógeno que hacen menos compactos ambos estados de transición, conduciendo a una menor estereodiferenciación para los mismos. Obsérvese que el giro del plano nodal de la imina alrededor del eje C $_h$ definido por la dirección del ataque (figura 68) está más restringido estéricamente que en los ET ‡ formulados en la figura 66.

El mismo razonamiento podría ser utilizado para justificar la débil enantioselectividad observada con el catalizador (-)-**12e** sobre la base de la selección de dos estados de transición **U-proR** y **V-proS** (figura 69).

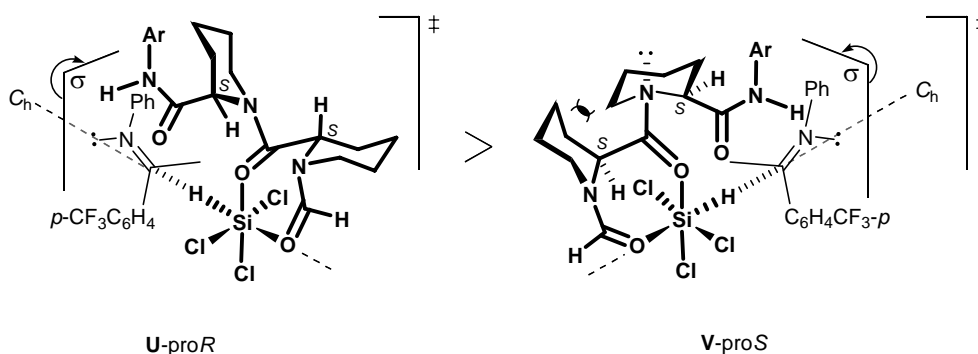


Figura 69. Estabilidad relativa de los estados de transición competitivos propuestos para la reacción de hidrosililación de la *N*-fenilcetimina **31**, catalizada por (-)-**12e**.

El resultado más sorprendente es el observado con la urea (-)-**12c** (entrada 4, tabla 19) pues el sentido de la enantioselectividad es opuesto al que se observa con otros derivados del ácido L-pipecolínico (tabla 18 y tabla 19) y concretamente, con el derivado (-)-**12a** utilizado como referencia.

La implicación del grupo urea debe ser la clave para racionalizar este resultado. Cabe pensar que la mayor acidez de Brönsted de la urea (urea: $pK_a = 13.9$ frente a acetamida: $pK_a = 17$)^{205,206,207} determina una interacción NH estabilizante con el átomo de nitrógeno de la cetimina para inducir un mecanismo diferente al propuesto para los otros derivados.

Así, el carácter ácido de Lewis del reactivo asiste la catálisis ácida (ácido de Brönsted) del grupo HN-urea del catalizador. Esta preorganización delimita la estabilidad relativa de dos ET^\ddagger **W-proS** y **X-proR** en los que, de nuevo, la tensión torsional y estérica en el lugar de la coordinación, por el ligando bidentado, es la base de la diferenciación energética de ambos (figura 70). Estas consideraciones permiten observar que el ET^\ddagger **W-proS** es más estable que el **X-proR**, en términos del balance de interacciones estabilizantes *areno-areno* y NH-H, pero también estéricas.

²⁰⁵ Para una discusión sobre los valores de pK_a de bases de nitrógeno, ver: Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. en *Organic Chemistry*; Oxford University Press, New York, NY, **2001**, pp. 181-204.

²⁰⁶ Sobre el uso de fosoramidas, sulfonamidas y carbamatos en lugar de alcoholes y carboxamidas como ligandos en la reducción enantioselectiva de cetonas, ver: a) Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7505-7508; b) Zhang, J.; Xie, R. G. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 865-890; c) Rhyoo, H. Y.; Young-Ae, Y.; Park, H.-J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5045-5048.

²⁰⁷ Sobre la importancia del enlace de hidrógeno en catálisis asimétrica, ver: McGilvra, J. D.; Basker Gondi, V.; Rawal, V. H. en P. Kocovsky, A. V. Malkov en *Enantioselective Organocatalysis. Reactions and Experimental Procedures* Dalko, P. I. (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 189-254.

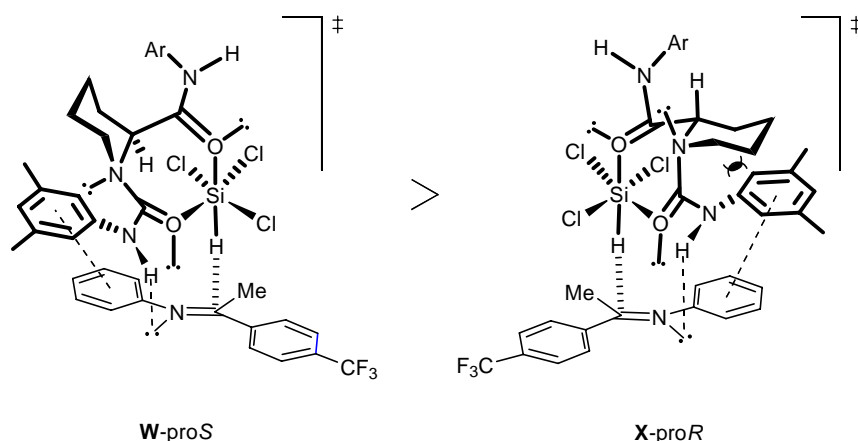


Figura 70. Estabilidad relativa de los estados de transición competitivos propuestos para la reacción de hidrosilación de la *N*-fenilcetimina **31**, catalizada por (-)-**12c**.

Recientemente, el grupo de Matsumura¹⁵⁰ ha modificado la estructura original del compuesto **34**, que tiene como núcleo central el anillo de prolina, sustituyendo los restos formilo y anilido de ésta por los de picolinoilamido y difenilcarbinol respectivamente (compuesto **38a**, figura 71). El nuevo catalizador, **38a**, incrementa la enantioselectividad del compuesto **34** y, comparado con éste, induce la configuración opuesta en los productos.

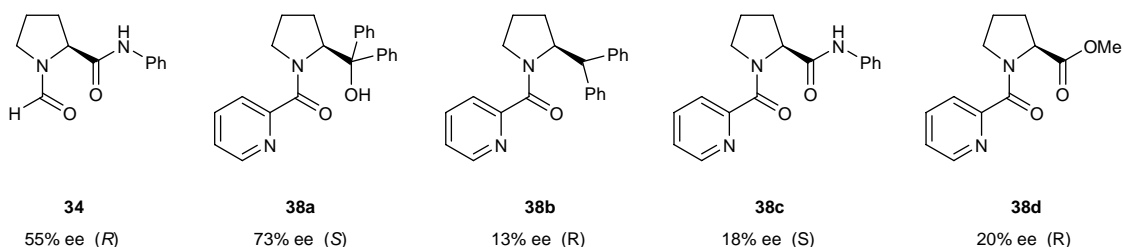


Figura 71. Variaciones observadas en la enantioselectividad de la reacción de hidrosilación de la *N*-fenilcetimina derivada de acetofenona, en DCM a 0 °C.¹⁵⁰

Otros análogos, **38b-d**, han proporcionado resultados menos satisfactorios. Los autores centran el carácter coordinativo bidentado de estas bases en el grupo picolinoilo, mientras que el resto de pirrolidina actúa como inductor que solo es eficaz cuando el nitrógeno imínico interacciona por enlace de hidrógeno con el grupo hidroxilo. Esta interacción determina igualmente el cambio de sentido la enantioselectividad (véanse los resultados observados con los compuestos **38a** y **38c** respecto a aquellos referidos en la figura 71 para los compuestos **38b** y **38d**).

En este sentido los resultados obtenidos por nosotros con la urea (-)-**12c** (entrada 4, tabla 19) guardan un paralelismo con los cambios observados por Matsumura y col.

en relación a los catalizadores tipo **38** y la racionalización que hacen los autores apoya los criterios utilizados por nosotros en referencia al compuesto (-)-**12c** (figura 70).

3.2.4 Ensayos de reducción enantioselectiva de 4-trifluorometilacetofenona con triclorosilano activado por pipercolamidas N-funcionalizadas quirales

La reducción enantioselectiva de cetonas proquirales mediante la activación catalítica de silanos con bases de Lewis quirales ha seguido un desarrollo paralelo al de la reducción de cetiminas. Los primeros catalizadores (bajas conversiones y excesos enantioméricos) fueron desarrollados por el grupo de Matsumura^{141,142} y recientemente este mismo grupo ha conseguido buenos niveles de stereocontrol con el catalizador **38d**, basado en prolina (figura 72).²⁰⁸

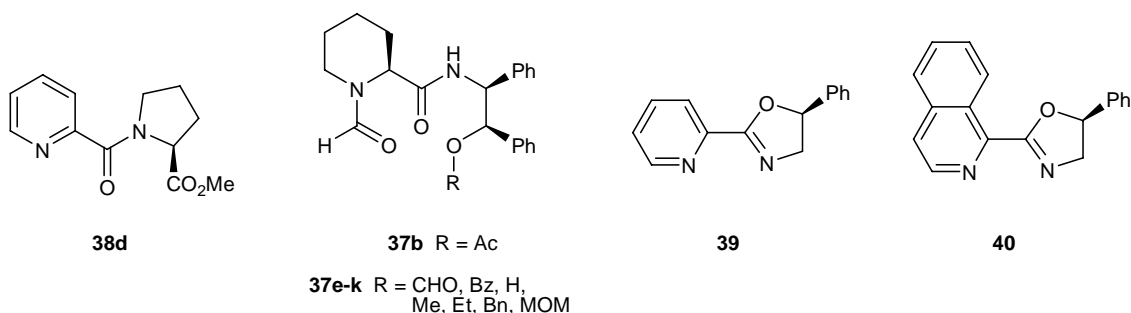


Figura 72. Catalizadores con marcada actividad y selectividad referidos hasta la fecha para la reducción de cetonas proquirales.

El grupo de Sun ha mostrado la versatilidad de los compuestos **37** (los mejores resultados corresponden a R=Me) en la reducción de cetonas y cetiminas, con una variación muy amplia en la naturaleza de los sustratos y no limitada al carácter aromático de algunos de los restos unidos al CO (figura 72).¹⁴⁸ La carga de 10 mol % de catalizador resultó eficaz en ambos casos, utilizando tolueno como disolvente, a -20 °C y una relación 2:1 del reductor.

Aunque la presencia del resto oxigenado en la cadena de la amida secundaria resultó irrelevante en la reducción de cetiminas, este rasgo estructural parece ser importante tanto en la reactividad como en el stereocontrol de la reducción de cetonas. En todos los casos el sentido de la selectividad fue *R*.

²⁰⁸ Matsumura, Y.; Onomura, O.; Iwasaki, F. *Jpn. Kokai Tokio Koho* **2005**.

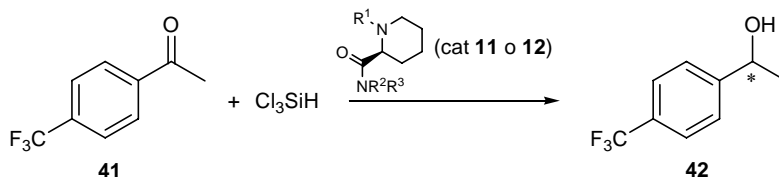
En paralelo, el grupo de Malkov ha publicado un interesante trabajo que muestra la eficacia del resto de piridina en la activación de triclorosilano. Así, el compuesto **39** mostró una buena capacidad en la reducción de un amplio espectro de arilcetonas para una carga de 20 mol % de catalizador, mientras que estos resultados fueron superados por el catalizador **40**, con cargas inferiores (10 mol %), alcanzándose muy altos niveles de estereocontrol (hasta 94 % en *R*-alcoholes), a -20 °C, en cloroformo y durante 24 horas de reacción (figura 72).¹⁴⁹

Los autores resaltan la importancia del compuesto **40** ya que también es igualmente eficaz en la reducción de *N*-arilcetiminas (87 % ee en *R*-amina) para cargas de catalizador de 20 mol %. En ambos casos, la estequiometría del reductor fue 2:1.

Por nuestra parte se ha ensayado la eficacia de algunos de nuestros catalizadores en los procesos de reducción de la cetona **41**. En la tabla 20 se recogen estos ensayos, así como las condiciones experimentales que fueron probadas.

Como puede observarse los resultados no fueron buenos y eso determinó el que no se prosiguiera en la optimización de las condiciones de la reacción ya que el límite del estereocontrol no parece afectarse por efecto de la naturaleza del ligando en el margen de variación ensayado. Por otra parte la conversión depende fuertemente del exceso de reactivo (entradas 1 y 2) y de la carga del catalizador (entradas 3 y 4) lo que indica que el ciclo catalítico presenta una relativa inhibición por la dificultad del complejo catalizador-producto para intercambiar el ligando.

No obstante, el conjunto de estos resultados merece algún comentario. En primer lugar, atendiendo a la relación formal de nuestros catalizadores con los descritos por Sun y colaboradores (**37**, figura 72), y comparando los resultados observados en uno y otro caso cabe pensar que la presencia de un tercer centro coordinativo en el ligando debe ser importante, tanto para activar el silano y/o el sustrato, como para ejercer el estereocontrol (los autores abogan por una heptacoordinación del silano que transfiere el hidruro, lo que también determina una discriminación estérica *Si*-facial).¹⁴⁸

Tabla 20. Reducción enantioselectiva de la cetona **41** catalizada por bases de Lewis quirales.^a

Entrada	R ¹ ; R ² ; R ³	Catalizador	Rend. (%) ^b	42, % ee ^c (config) ^d
1 ^e	CHO; H; 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 11a	50	37 (<i>S</i>)
2	CHO; H; 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 11a	98	38 (<i>S</i>)
3	CHO; H; <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	(-)- 11d	54	29 (<i>S</i>)
4 ^f	CHO; H; <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	(-)- 11d	63	27 (<i>S</i>)
5	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ NH-; H, 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 12c	-	-
6	(2 <i>R</i>)- <i>N</i> -formil-2-piperidinilo; H; 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 12d	6	1 (<i>S</i>)
7	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -formil-2-piperidinilo; H; 3,5-Me ₂ C ₆ H ₃ -	(-)- 12e	-	-

^a Salvo que se especifique otra cosa, la reacción se lleva a cabo a escala de 0.15 mmol con 3 eq. de Cl₃SiH y 10 mol% de catalizador a -20 °C, en CHCl₃, durante 24 horas.

^b Determinado mediante el espectro de ¹H-RMN de los crudos de reacción.

^c Determinado por CGL en columna de Cyclodex-B.

^d Establecido a partir del poder rotatorio (medido en CHCl₃) por comparación con los datos de la bibliografía.²⁰⁹

^e Se usaron 1.5 eq. de Cl₃SiH.

^f Se utilizó 20 mol% de catalizador.

Por otra parte, los catalizadores con ligandos *N,O* y *N,N* (compuestos **38d**, **39** y **40** en la figura 72) que resultaron activos tanto en la catálisis como en el estereocontrol, presentan también un tercer centro coordinativo en su estructura (el átomo de oxígeno del resto metoxicarbonato y de la oxazolina, respectivamente). En este caso parece más probable, dada la mayor rigidez de este *template* con respecto al ácido L-pipecolínico, que la coordinación del tercer centro tenga lugar sobre una segunda molécula de silano coordinada al grupo carbonilo del sustrato, que sobre el átomo de silicio desde el que se transfiere el hidruro. En este sentido debe observarse que el progreso de la reacción

²⁰⁹ Zhu, D.; Yang, Y.; Hua, L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4202.

depende del exceso estequiométrico del reactivo por lo que la participación de dos moléculas de silano en el estado de transición está debidamente justificada, como ha sido sugerido por Malkov.¹⁴⁹

Según esto, el modelo que se propone en este trabajo centra la atención en la presencia de una segunda molécula de silano hexacoordinada por el centro básico del sustrato y el catalizador, este último a través del tercer centro coordinativo posicionado en la cadena lateral del *template*. La transferencia del hidruro se llevaría a cabo desde el complejo bidentado, lo que permite establecer una aproximación geométrica muy similar a la que se ha desarrollado en la discusión de las reacciones de hidrosililación de cetiminas (apartado 3.2.3). En la figura 73a se ha representado la geometría de un estado de transición *proR* basado en estas consideraciones y en otros aspectos que deben tenerse en cuenta en términos de minimizar interacciones estéricas, por ejemplo, la *E*-configuración del sustrato activado.

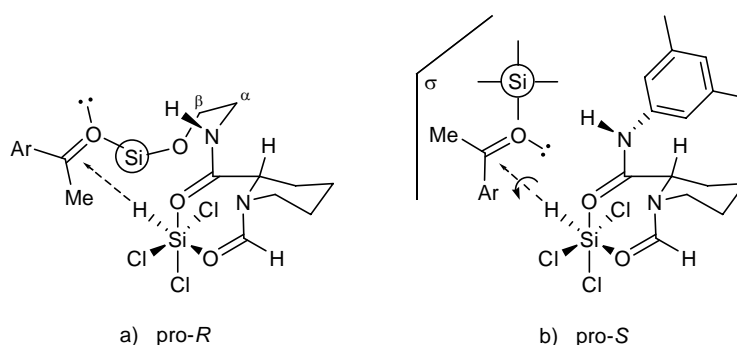


Figura 73. Hipótesis de trabajo relacionada con el diseño de catalizadores basados en el ácido L-pipecolínico en las reacciones de hidrosililación de cetonas: a) presencia de centro coordinativo en la cadena; b) ausencia de centro coordinativo en la cadena lateral.

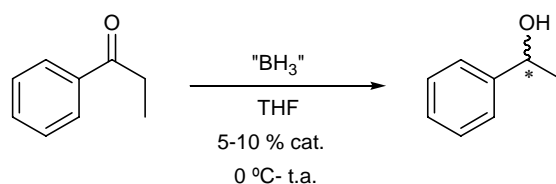
En los casos ensayados por nosotros para los que hubo conversión (tabla 20) no existen centros básicos en la cadena amídica, sin embargo fueron necesarios tres equivalentes de silano para que la reacción alcanzara una extensión práctica. Además, el modesto exceso enantiomérico observado se inclina en todos los casos hacia el alcohol *S*, en contraste con los datos aportados por Sun.^{145, 147} Esto puede ser significativo si se admite que la segunda molécula de silano es necesaria para activar el sustrato. Entonces, para minimizar las interacciones estéricas de este grupo con los sustituyentes del compuesto bidentado, la discriminación facial pasa a ser *proS* en alguna extensión (figura 73b).

3.2.5 Conclusiones.

- Las *N*-formilpipecolamidas constituyen un valioso conjunto de bases de Lewis que permiten modular la enantioselectividad de las reacciones de hidrosililación de *N*-fenilcetiminas proquirales (ee favorable al producto *R*).
- Los efectos estructurales en el grupo amida más destacables son los que posibilitan las interacciones *areno-areno* y N-H entre el catalizador y el resto *N*-fenilo de la cetimina.
- Las *N*-bencilamidas y *N*- β -feniletilamidas con rotación libre alrededor del enlace *N*-R dan lugar a la máxima estereodiferenciación (hasta un 87% ee) sin necesidad de que existan otros centros estereogénicos en la cadena. Cualquier factor restrictivo de la libre rotación de la cadena puede hacer irrelevante o disminuir ese efecto de la amida secundaria.
- Las arilureas derivadas de L-pipecolamidas cambian el sentido de la enantioselectividad de modo significativo. Un nuevo tipo de interacciones estereodiferenciadoras debidas al resto NH de la urea pueden dar lugar a un cambio mecanístico, sugiriendo nuevas derivatizaciones.
- La reducción de cetonas con triclorosilano precisa de un exceso de reactivo (≥ 3 eq.) con respecto a la reducción de iminas, y el estereocontrol favorece la formación del alcohol *S*-like *induction*-.
- El sentido de la estereoselectividad y el bajo estereocontrol observado en la hidrosililación de cetonas parece que puede relacionarse con la participación de una segunda molécula de silano hexacoordinado asociada al átomo de oxígeno.
- Esta segunda molécula de silano puede ser coordinada por el catalizador en el caso de que este disponga de un tercer centro básico en la cadena, lo que explicaría el cambio en el sentido de la estereoselectividad.

Apéndice. Activación de boranos. Evaluación de ligandos NH/OH en la reducción de propiofenona.

Los compuestos con funcionalidad aminoalcohol (NH/OH) (+)-**9**, (-)-**10b**, (+)-**20a**, (+)-**20b** y (-)-**20f** se han evaluado como catalizadores en la reducción enantioselectiva de cetonas con borano. La reacción modelo elegida es la reducción de propiofenona con BH_3 en THF, y se siguió el procedimiento experimental referido en 4.12.



Inicialmente se sometieron a evaluación los ligandos (+)-**20a** y (+)-**20b** con el fin de encontrar las condiciones óptimas de operación. Se ensayaron reducciones con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ y $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, a 0 °C o temperatura ambiente, obteniéndose los alcoholes con buenos rendimientos (67-86 %) en 2 horas, pero con muy bajos excesos enantioméricos (2-7% ee *S*).

Se ensayaron entonces estos catalizadores empleando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ como aditivo, a temperatura ambiente, pero solo se observó aumento en la velocidad de la reacción (84% de conversión en 1 hora) y ninguna mejora en la enantioselectividad. Se intentó también preformar el catalizador metiloxazaborolidina, por tratamiento del ligando con metilboroxina, sin obtener tampoco mejores resultados.

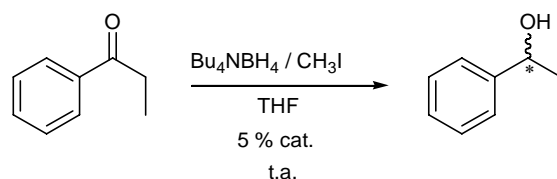
En vista de esto se llevó a cabo la reacción con el ligando (S)-(-)- α, α -difeníl-2-pirrolidinilmetanol, comercialmente disponible,^{*} en todas las condiciones antes indicadas, sin obtener tampoco ninguna estereoselección, aunque este ligando ha dado excelentes resultados en la bibliografía.^{115d} Parece entonces que el ciclo catalítico no puede progresar y la reacción ocurre por vías no catalizadas.

Mientras se llevaban a cabo estos experimentos, Periasamy y col.²¹⁰ publicaron un artículo en el que se indicaban las dificultades para reproducir las condiciones óptimas descritas por Corey para las reducciones estereoselectivas con CBS,¹¹⁵ debido principalmente a la alta reactividad de los complejos de borano. Los autores proponen

^{*} (S)-(-)- α, α -difeníl-2-pirrolidinilmetanol, 99%. Aldrich, 36,819-9.

²¹⁰ Anwar, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3244.

formar *in situ* el complejo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a partir de borohidruro de tetrabutilamonio (TBAB) y yoduro de metilo, y utilizarlo así en la reducción de cetonas.



Nos propusimos entonces emplear esta metodología, optimizando las condiciones con el ligando CBS. Se ensayaron diferentes temperaturas, concentraciones de cetona y tiempos de adición, obteniéndose en todos los casos rendimientos elevados y un amplio rango de enantioselectividades (14-77% ee *R*) difíciles, además, de reproducir.

Tabla. Reducción asimétrica de propiofenona con borano:THF generado *in situ*.^a

Entrada	Cat.	[cet] _f	t _{adición}	T ^a	tiempo (h)	Rend. % ^b	ee (%) ^c
1	CBS	0.2	30 min	t.a.	1 h	82	14 (R)
2	CBS	0.1	2 h	t.a.	30 min	100	77 (R)
3	CBS	0.68	3 h	t.a.	30 min	100	36 (R)
4	CBS	0.1	2 h	0 °C	5 h	99	45 (R)
5	CBS	0.1	2 h	40 °C	30 min	100	71 (R)
6	(+)- 9	0.1	2 h	t.a.	30 min	100	5 (R)
7	(+)- 20a	0.1	2 h	t.a.	30 min	70	2 (S)
8	(+)- 20b	0.1	2 h	t.a.	30 min	79	2 (S)
9	(-)- 20f	0.1	2 h	t.a.	30 min	83	0
10	(-)- 10	0.1	2 h	t.a.	30 min	53	3 (S)
11	(-)- 10b	0.1	2 h	40 °C	30 min	100	0

^a La reacción se lleva a cabo a escala de 0.6 mmol de cetona con 0.8 eq. de TBAB y CH_3I y 5% mol de catalizador en THF.

^b Determinado mediante el espectro de ^1H -RMN de los crudos de reacción.

^c Determinado por CGL en columna de Cyclodex-B.

Por último, en las condiciones óptimas encontradas para el ligando CBS (concentración de cetona 0.1 M, 2 horas de adición y temperatura ambiente) se evaluaron los ligandos (+)-**20a**, (+)-**20b** y (-)-**20f**, sin encontrar, una vez más, ninguna estereoselección (0-5% ee *R*). Por tanto podemos concluir que nuestros ligandos no son

adecuados para la activación de boranos, si bien, tampoco con el ligando CBS somos capaces de reproducir los excelentes resultados publicados. El hecho de que tampoco sean reproducibles las reacciones con CBS y borano generado *in situ* nos hace pensar que están interviniendo factores que no somos capaces de controlar en nuestras condiciones experimentales de reacción.

4. Parte experimental

4.1. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1.1. Disolventes y Reactivos

Todas las reacciones en disolventes no acuosos fueron realizadas en matraces secos y flameados bajo atmósfera de argón. Los reactivos y disolventes se transfirieron usando jeringuillas o cánulas a través de un *septum* de caucho.

Todos los disolventes utilizados en las reacciones realizadas en atmósfera inerte se secaron y destilaron antes de su uso según las técnicas habituales. El tetrahidrofurano y el éter etílico fueron destilados sobre Na-benzofenona, y el diclorometano, etanol, isopropanol y la *N,N*-diisopropilamina sobre CaH_2 . En otros casos se emplearon disolventes comerciales (grado reactivo), sin purificación.

Las reacciones a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ / $-30\text{ }^\circ\text{C}$ / $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se llevaron a cabo usando baños de acetona/hielo seco o bien un termo refrigerante CRYOCOOL.

Las cromatografías analíticas en capa fina se realizaron sobre placas preformadas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck de 0.25 mm de espesor. El revelado de las mismas se realizó mediante luz UV (254 nm o 316 nm) o disolución ácida de vainillina en etanol (4-hidroxí-3-metoxibenzaldehído: H_2SO_4 :EtOH; 2:1:100) o disolución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol o bien disolución al 5 % de ninhidrina en etanol o disolución de ácido fosfomolibdico y sulfato de cerio en ácido sulfúrico al 5% (2.5 g de PMA, 1g de $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$).

La purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía a media presión en columna utilizando gel de sílice Merck (230-400 ASTM mesh). La gel de sílice desactivada se preparó por elución sobre la sílice de una mezcla de NaHCO_3 acuoso al 2% y MeOH (5/95, v/v) hasta pH básico del eluyente, seguido de elución con acetona seca y secado en la estufa a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 horas.

Los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich, Fluka y Merck. El Ni-Ra W-2 se preparó usando el procedimiento de Mozingo.²¹¹

²¹¹ Mozingo, R. *Organic Syntheses*; Wiley. New York. **1955**; *Collect. Vol. III*, p181.

4.1.2 Aparatos y equipos

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Gallenkamp y en tubos capilares abiertos, y no están corregidos.

Las rotaciones ópticas fueron medidas a temperatura ambiente (20-25 °C) usando un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC con una lámpara de Na, en células de cuarzo de 1 dm y a las concentraciones indicadas en cada caso (g/100 mL).

Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro Shimadzu FTIR-8300 o en un espectrofotómetro Bruker Tensor 27.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron a 200, 300 y 500 MHz en los siguientes espectrómetros: Bruker AM 200 (^1H , 200.13 MHz; ^{13}C , 50.32 MHz); Bruker AC 300 (^1H , 300.13 MHz; ^{13}C , 75.47 MHz) y Bruker AM 500 (^1H , 500.13 MHz; ^{13}C , 125.79 MHz). Se usaron CDCl_3 , C_6D_6 y CD_3OD como disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) se refieren a las señales del TMS o del disolvente deuterado y se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Las multiplicidades en los espectros de ^1H son indicadas como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), q (quintuplete) y m (multiplete).

Los excesos enantioméricos se determinaron por CG (Hewlett Packard-5890) utilizando una columna capilar Ciclodex-B y nitrógeno como gas portador.

Los análisis elementales se realizaron con un analizador Perkin-Elmer 2400C.

Los espectros de masas exactas (HRMS) se han registrado en un espectrómetro Bruker APEX Qe 4.7 T mediante ionización por electrospray (ESI).

4.1.3 Cálculos computacionales. Metodología general

Las estructuras iniciales de los complejos de los estados de transición se construyeron con el programa Hyperchem²¹² y se optimizaron mediante el algoritmo de mecánica molecular MM+ implementado en Hyperchem. Las estructuras así optimizadas se

²¹² Hyperchem, versión 7.01 para Windows; Hypercube, Inc. 2000.

modificaron con el programa Chem3D²¹³ mediante la introducción de los valores promedio de las longitudes de enlace entre los átomos que constituyen el sistema tricíclico 5/4/4 y se generaron los archivos de entrada necesarios para proceder a la búsqueda y optimización de los estados de transición mediante el programa Gaussian 03.²¹⁴

La búsqueda de los estados de transición se llevó a cabo mediante el algoritmo de Berny implementado en Gaussian03 y las estructuras de los estados de transición totalmente optimizadas se caracterizaron como un máximo al presentar una única frecuencia imaginaria correspondiente al proceso de migración del grupo alquilo desde el átomo de Zn al grupo carbonilo.

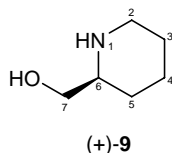
Las optimizaciones geométricas y los cálculos de energía se llevaron a cabo, dependiendo de los ligandos estudiados, mediante el método semiempírico PM3¹⁶³ o el cálculo DFT con el modelo químico B3LYP¹⁵⁸/6-31G(d)¹⁵⁹ (para C, H, O, N) y B3LYP/LanL2DZ¹⁷² (para el Zn) para incluir en el cálculo la influencia de las correlaciones electrónicas.

²¹³ CS Chem3D Ultra para Windows versión 7.0.0; CambridgeSoft, 100 Cambridge Park. Dr., Cambridge (MA), USA.

²¹⁴ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

4.2. SÍNTESIS DE 2-PIPERIDINILMETANOL A PARTIR DE ÁCIDO (S)-PIPECOLÍNICO, 9, 9a-c.

4.2.1 Síntesis de (+)-(S)-piperidin-2-ilmetanol, (+)-9

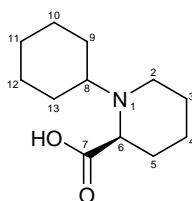


Sobre una suspensión de ácido L-pipecolínico (200 mg, 1.55 mmol) en dioxano (2 mL), bajo atmósfera estática de argón y a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0 M, 4.65 mL) y se agita durante 24 horas. A continuación, se hidroliza con HCl 6M (8 mL), se agita 30 minutos y se neutraliza con NaOH hasta pH básico. Se extrae con una mezcla CHCl_3 / *i*-PrOH: 80/20, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen así 142 mg del compuesto puro (+)-9 (rendimiento 80 %), como un aceite amarillento, que se identifica mediante sus datos espectroscópicos.

$[\alpha]_D$	+ 17.5 (<i>c</i> 0.24, EtOH)
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz)	5.75 (s, 2H, NH, OH), 3.69 (sistema ABMX, 1H, $^2J=11.6$ Hz, $^3J=3.8$ Hz, $^4J=1.6$ Hz, H7), 3.59 (sistema ABMX, 1H, $^2J=11.6$ Hz, $^3J=7.7$ Hz, $^4J=1.5$ Hz, H7'), 3.30 (dt, 1H, $^2J=12.0$ Hz, $^3J=3.6$ Hz, H2), 2.88 (ddt, 1H, $^3J=14.5$, 7.7, 3.8 Hz, H6), 2.72 (td, 1H, $^2J=12.0$ Hz, $^3J=3.9$ Hz, H2'), 1.9-1.8 (m, 1H, H4), 1.75-1.50 (m, 3H, H3, H3', H5), 1.50-1.30 (m, 2H, H4', H5').
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz)	65.8 (C7), 58.0 (C6), 46.2 (C2), 28.1 (C5), 25.9 (C3), 24.0 (C4).
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1216, 759.
Análisis elemental	Calculado (C ₆ H ₁₃ NO): C: 62.57; H: 11.38; N: 12.16 Encontrado: C: 62.51; H: 11.29; N: 12.09

4.2.2. Síntesis de (-)-[(2S)-1-ciclohexilpiperidin-2-il]metanol, (-)-9a

4.2.2a. Síntesis de ácido (-)-(2S)-1-ciclohexilpiperidin-2-carboxílico, (-)-13a.

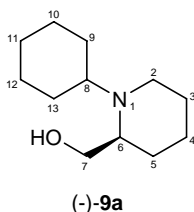


(-)-13a

Una suspensión de ácido L-pipecolínico (200 mg, 1.548 mmol), ciclohexanona (120 μ L, 1.548 mmol) y Pd 10 % sobre carbón activo (punta de espátula) en metanol anhidro (6.5 mL) se agita durante 24 horas en atmósfera estática de H₂ (1.1 atm.). El crudo de reacción se filtra sobre un lecho de celita, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por CL en columna de gel de sílice empleando metanol como eluyente. Se obtiene un sólido blanco que se caracteriza como el ácido (-)-13a (238 mg, rendimiento 73 %).

[α]_D	-53.4 (c 0.71, MeOH)
P.F.	187-188 °C (descompone)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	3.69 (tt, 1H, ³ J=11.7, 3.1 Hz, H8), 3.59 (dd, 1H, ³ J=11.9, 3.4 Hz, H6), 3.52 (d ap., 1H, ² J=12.1 Hz, H2), 2.66 (td, 1H, ² J= ³ J=12.1 Hz, ³ J=2.8 Hz, H2'), 2.41-2.31 (m, 1H, H5), 2.25-2.00 (m, 3H, H3, Chex), 1.98-1.75 (m, 5H, H3', H5', Chex), 1.74-1.50 (m, 2H, Chex), 1.48-1.03 (m, 5H, H4).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	173.8 (C7), 67.3, 65.4 (C6, C8), 47.0 (C2), 29.9, 29.6, 26.5, 26.4, 26.3, 23.8, 22.8 (C3, C4, C5, C9-C13).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3425, 2929, 2859, 1613, 1399.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₂ H ₂₁ NO ₂): C: 68.21; H: 10.02; N: 6.63 Encontrado: C: 68.29; H: 10.00; N: 6.57

4.2.2b Reducción del ácido. Síntesis de (-)-[(2*S*)-1-ciclohexilpiperidin-2-il]metanol, (-)-**9a**.

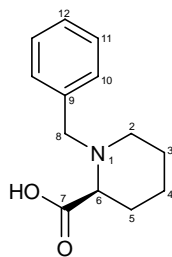


Sobre una suspensión de (-)-**13a** (88 mg, 0.416 mmol) en dioxano (2 mL) bajo atmósfera estática de argón y a temperatura ambiente se adiciona gota a gota una disolución 1.0 M de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.3 mL) y se agita durante 24 horas. A continuación, se hidroliza con HCl 6 M (2 mL), se agita 30 minutos y se neutraliza con NaOH hasta pH neutro-básico. Se extrae con una mezcla CHCl_3 / *i*-PrOH: 80/20, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 66 mg del compuesto (-)-**9a** (rendimiento 80 %) como sólido blanco.

[α]_D	-37.6 (c 0.25, MeOH)
P.F.	59-60 °C
¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	3.70 (dd, 1H, $^2J=10.7$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H7), 3.47 (dd, 1H, $^2J=10.7$ Hz, $^3J=4.3$ Hz, H7'), 3.54-3.2 (s, 1H, OH), 2.92 (ddd, 1H, $^2J=12.2$ Hz, $^3J=5.7$, 3.5 Hz, H2), 2.81 (tt, 1H, $^3J=11.0$, 2.9 Hz, H8), 2.71 (dc, 1H, $^3J=8.3$, 4.3 Hz, H6), 2.39 (ddd, 1H, $^2J=12.2$ Hz, $^3J=9.4$, 2.8 Hz, H2'), 1.85-0.98 (m, 16 H, H3, H3', H4, H4', H5, H5', Chex).
¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	61.6 (C7), 58.2, 57.2 (C6, C8), 44.5 (C2), 31.9, 27.9, 26.3, 26.2, 26.2, 25.8, 25.0, 23.2 (C3, C4, C5, C9, C10, C11, C12, C13).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3288, 1452, 1181.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$): C: 73.04; H: 11.75; N: 7.10
	Encontrado: C: 73.00; H: 11.68; N: 7.14

4.2.3. Síntesis de (-)-[(2S)-1-bencilpiperidin-2-il]metanol, (-)-9b

4.2.3a. Síntesis de ácido (-)-(2S)-1-bencilpiperidin-2-carboxílico, (-)-13b.

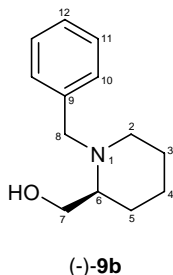


(-)-13b

Una disolución de ácido L-pipecolínico (100 mg, 0.774 mmol) y KOH (130 mg, 2.32 mmol) en *i*-PrOH (1.5 mL) se calienta a 40 °C y se adiciona una disolución de bromuro de bencilo (99 µL, 0.828 mmol) en *i*-PrOH (0.5 mL) gota a gota durante dos horas (bomba de jeringa), agitándose 6 horas más a 40 °C. La mezcla de reacción se neutraliza con HCl concentrado (0.16 mL aprox.) hasta pH 5-6, se extrae con CHCl₃, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía a media presión en columna de gel de sílice, empleando MeOH como eluyente. Se obtienen 134 mg del compuesto (-)-13b (rendimiento 79 %) como un aceite.

[α] _D	-16.2 (c 0.5, EtOH)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.61-7.40 (m, 5H, Ph), 4.61 (d, 1H, ² J=12.6 Hz, H8), 4.18 (d, 1H, ² J=12.6 Hz, H8'), 3.65 (dd, 1H, ³ J=11.4, 3.2 Hz, H6), 3.41 (d, 1H, ² J=12.0 Hz, H2), 3.02 (td, 1H, ² J=12.0 Hz, ³ J=3.5 Hz, H2'), 2.37-2.20 (m, 1H, H5), 1.96-1.47 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	170.5 (C7), 133.2, 131.8, 129.9, 129.1 (Ar), 70.9 (C6), 70.0 (C8), 58.3 (C2), 29.6, 22.6, 22.3 (C3, C4, C5).
IR (CHCl ₃) ν(cm ⁻¹)	3401, 1623, 1402, 701.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₁₇ NO ₂): C: 71.21; H: 7.81; N: 6.39 Encontrado: C: 71.15; H: 7.73; N: 6.43

4.2.3b. Reducción del ácido. Síntesis de (-)-[(2*S*)-1-bencilpiperidin-2-il]metanol, (-)-**9b**.



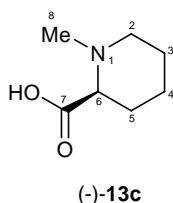
Sobre una suspensión de (-)-**13b** (94 mg, 0.429 mmol) en éter seco (2 mL) enfriada a 0 °C y en atmósfera de argón, se añade lentamente, a través de una cánula, otra disolución de LiAlH₄ (65 mg, 1.715 mmol) en éter seco (1 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0 °C y se continua durante toda la noche a temperatura ambiente.

Se enfría de nuevo a 0 °C y se hidroliza cuidadosamente con una disolución saturada de Na₂SO₄ (2 mL), se extrae con una mezcla CHCl₃/ *i*-PrOH: 80/20 (4 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 75 mg de un líquido viscoso que se identifica como el alcohol (-)-**9b** (rendimiento 85 %).

[α]_D	-31.4 (c 0.5, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.34-7.17 (m, 5H, Ph), 4.03 (d, 1H, ² J=13.4 Hz, H8), 3.83 (sistema ABX, 1H, ² J=10.9 Hz, ³ J=4.1 Hz, H7), 3.49 (sistema ABX, 1H, ² J=10.9 Hz, ³ J=4.1 Hz, H7'), 3.29 (d, 1H, ² J=13.4 Hz, H8'), 2.83 (dddd, 1H, ² J=12.3 Hz, ³ J=5.1, 3.7 Hz, ⁴ J=1.3 Hz, H2), 2.76 (s, 1H, OH), 2.42 (dc, 1H, ³ J=8.5, 4.1 Hz, H6), 2.11 (ddd, 1H, ² J=12.3 Hz, ³ J=10.3, 3.1 Hz, H2'), 1.73-1.14 (m, 6H, H3, H3', H4, H4', H5, H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	138.9 (C9), 128.8, 128.3, 127.0 (C10, C11, C12), 62.2 (C7), 60.9 (C6), 57.6 (C8), 50.8 (C2), 27.2 (C4 o C5), 24.0 (C3), 23.3 (C5 o C4).
IR (CHCl ₃) ν(cm ⁻¹)	3393, 1452, 1061, 734, 698.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₁₉ NO): C: 76.06; H: 9.33; N: 6.82 Encontrado: C: 76.21; H: 9.41; N: 6.78

4.2.4. Síntesis de (+)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-9c

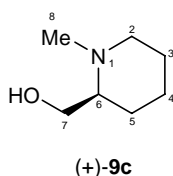
4.2.4a. Síntesis del ácido (-)-(2S)-1-metilpiperidin-2-carboxílico, (-)-13c.



Una suspensión de ácido L-pipecolínico (100 mg, 0.774 mmol), paraformaldehído (47 mg, 1.55 mmol) y Pd 10 % sobre carbón activo (punta de espátula) en metanol anhidro (3.5 mL) se agita durante 24 horas en atmósfera estática de H₂ (1.1 atm). El crudo se filtra sobre un lecho de celita, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica por CL en columna de gel de sílice empleando metanol como eluyente. Se obtiene un sólido blanco que se caracteriza como el compuesto (-)-13c (111 mg, rendimiento *ca.* cuantitativo).

[α] _D	-62.2 (c 0.8, MeOH)
P.F.	213-214 °C (descompone)
¹ H-RMN	3.39 (dt, 1H, ² J=12.3 Hz, ³ J=4.0 Hz, H2), 3.28 (dd, 1H, ³ J=11.4, 3.5 Hz, H6), 2.91 (td, 1H, ² J=12.3 Hz, ³ J=3.3 Hz, H2'), 2.81 (s, 3H, H8), 2.24-2.15 (m, 1H, H5), 1.91-1.65 (m, 4H, H3, H3', H4, H5'), 1.61-1.46 (m, 1H, H4').
¹³ C-RMN	174.4 (C7), 70.7 (C6), 55.5 (C2), 43.4 (C8), 29.8 (C5), 24.5 (C3), 23.1 (C4).
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	3425, 2942, 1620, 1320, 1179.
Análisis elemental	Calculado (C ₇ H ₁₃ NO ₂): C: 58.72; H: 9.15; N: 9.78
	Encontrado: C: 58.81; H: 9.24; N: 9.73

4.2.4b. Reducción del ácido. Síntesis de (+)-[(2S)-1-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-9c.

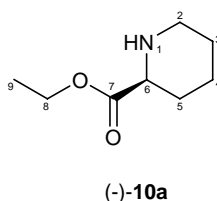


Sobre una suspensión de (-)-**13c** (50 mg, 0.349 mmol) en dioxano (1 mL), bajo atmósfera estática de argón y a temperatura ambiente, se adiciona gota a gota una disolución de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1.0 M (1.1 mL) y se agita durante toda la noche. Se hidroliza con HCl 6M (1 mL), se agita durante 30 minutos y se neutraliza con NaOH hasta pH 8. Se extrae con una mezcla $\text{CHCl}_3/ i\text{-PrOH}$: 80/20, se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtienen 40 mg del compuesto (+)-**9c** (rendimiento 89 %).

$[\alpha]_D$	+ 3.9 (c 0.25, MeOH)
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz)	4.18 (s, 1H, OH), 3.80 (dd, 1H, $^2J=11.5$ Hz, $^3J=3.7$ Hz, H7), 3.77-3.60 (m, 1H, H6), 3.53 (dd, 1H, $^2J=11.5$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, H7'), 3.05 (dtd, 1H, $^2J=11.9$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H2), 2.47 (s, 3H, H8), 2.41-2.24 (m, 2H, H2', H3 o H3'), 1.85-1.61 (m, 4H, H4, H4', H5, H5'), 1.43-1.22 (m, 1H, H3' o H3).
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz)	64.7 (C7), 62.5 (C6), 56.4 (C2), 42.0 (C8), 27.5, 24.4, 23.4 (C3, C4, C5).
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3322, 1462, 1060.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}$): C: 65.07; H: 11.70; N: 10.84 Encontrado: C: 65.00; H: 11.62; N: 10.81

4.2.5. Síntesis de (-)-1-(metilpiperidin-2-il)(difenil)metanol, (-)-**10**

4.2.5a. Síntesis de (-)-(2S)-piperidin-2-carboxilato de etilo, (-)-**10a**.

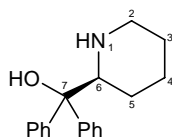


Una disolución de ácido L-pipecolínico (100 mg, 0.774 mmol) en SOCl_2 destilado (2 mL) se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. A continuación, se elimina el exceso de SOCl_2 por evaporación a presión reducida y el residuo se disuelve en etanol anhidro (3 mL), y se agita durante 6 horas. Transcurrido este tiempo, se elimina el

disolvente a presión reducida, obteniéndose 144 mg de un compuesto que se identifica como (-)-**10a** y es prácticamente puro (rendimiento 95 %).

[α]_D	- 11.8 (<i>c</i> 0.28, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.18 (c, 2H, ³ <i>J</i> =7.2 Hz, H8, H8'), 3.35 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =9.7, 3.2 Hz, H6), 3.10 (dtd, 1H, ² <i>J</i> =12.2 Hz, ³ <i>J</i> =3.7, 1.2 Hz, H2), 2.67 (ddd, 1H, ² <i>J</i> =12.2 Hz, ³ <i>J</i> =10.3, 3.2 Hz, H2'), 2.06 (s, 1H, NH), 1.97 (dc, 1H, ² <i>J</i> =12.7 Hz, ³ <i>J</i> =3.2 Hz, H5), 1.84-1.74 (m, 1H, piperidina), 1.62-1.40 (m, 4H, piperidina), 1.28 (t, 3H, ³ <i>J</i> =7.2 Hz, H9).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	173.4 (C7), 60.6 (C8), 58.6 (C6), 45.7 (C2), 29.1, 25.8, 24.0 (C3, C4, C5), 14.3 (C9).

4.2.5b. Síntesis de (-)-(2*S*)-difenil-(piperidin-2-il)metanol, (-)-**10b**.



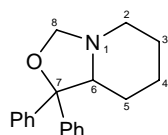
(-)-**10b**

Sobre una disolución de (-)-**10a** (143mg, 0.738 mmol) en THF anhidro (8 mL) en atmósfera de argón y enfriada a 0 °C, se adiciona muy lentamente PhMgBr (2.3 mL, 6.64 mmol) y se deja que la mezcla de reacción evolucione a temperatura ambiente con agitación durante 16 horas. A continuación, se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se diluye con 100 mL de éter, y se hidroliza cuidadosamente con una disolución saturada de NH₄Cl (25 mL). El extracto orgánico se lava con una disolución saturada de NaCl (25 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por CL en columna de gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes para obtener 144 mg de un sólido blanco que se identifica como el compuesto (-)-**10b** (rendimiento 73 %).

[α]_D	-75.7 (<i>c</i> 0.75, CHCl ₃)
P.F.	74-75 °C

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.67-7.11 (m, 10H, Ph), 5.34 (s, 2H, NH, OH), 3.65 (dd, 1H, ³ J=11.7, 2.5 Hz, H6), 3.14 (d ap., 1H, ² J=11.8 Hz, H2), 2.78 (dt, 1H, ² J=11.8 Hz, ³ J=3.0 Hz, H2'), 1.80 (dt ap., 1H, ² J=12.8 Hz, ³ J=3.8 Hz, H4), 1.69-1.42 (m, 3H, H3, H3', H5), 1.41-1.28 (m, 2H, H4', H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	145.4, 144.0 (C Ph), 128.7, 128.0, 127.1, 126.5, 125.8, 125.4 (CH Ph), 78.3 (C7), 62.7 (C6), 46.6 (C2), 24.9, 24.6, 24.1 (C3, C4, C5).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3297, 3061, 2941, 1588, 1449, 745.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₈ H ₂₁ NO): C: 80.86; H: 7.92; N: 5.24 Encontrado: C: 80.91; H: 7.99; N: 5.20

4.2.5c Síntesis de 1,1-difenilhexahidro[1,3]oxazolo[3,4-a]piridina, **10c**.



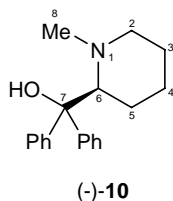
10c

Una disolución del compuesto (-)-**10b** (112 mg, 0.419 mmol) y paraformaldehído (111 mg, 3.686 mmol) en MeOH (4.4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfría a 0 °C, se adiciona NaBH₄ (72 mg, 1.885 mmol) y se agita durante 16 horas mas, dejando que la mezcla de reacción evolucione hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentra a presión reducida, se añade agua destilada (15 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción se identifica como el producto intermedio **10c** (67 mg, rendimiento 57 %), que se utiliza en la transformación siguiente sin purificación previa.

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.51-7.19 (m, 10H, Ph), 4.99 (d, 1H, ² J=1.5 Hz, H8), 4.02 (d, 1H, ² J=1.5 Hz, H8'), 3.14 (dt, 1H, ² J=10.6 Hz, ³ J=3.8 Hz, H2), 2.82 (dd, 1H, ³ J=11.0 Hz, 2.3 Hz, H6), 2.13 (ddd, 1H, ² J=10.6 Hz, ³ J=11.7, 3.1 Hz, H2'), 1.96-1.87 (m, 1H, H5), 1.84-1.75 (m, 1H, H4), 1.69-1.60 (m, 1H, H4'), 1.51-1.41 (m, 2H, H3, H3'), 0.91-0.83 (m, 1H, H5').
---	---

¹³ C-RMN	145.4, 143.9 (C Ph), 128.0, 127.4, 127.2, 127.1, 126.7, 126.6
(CDCl ₃ , 75 MHz)	(CH Ph), 88.2 (C7), 85.9 (C8), 70.4 (C6), 46.7 (C2), 28.1 (C5), 24.02, 23.97 (C3, C4).

4.2.5d Reducción del acetal cíclico. Síntesis de (-)-(2S)-1-metilpiperidin-2-il)(difenil)metanol, (-)-**10**.



Sobre una suspensión de LiAlH₄ (28 mg, 0.738 mmol) en THF anhidro (2 mL), a 0 °C, con agitación y bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota una disolución de AlCl₃ (32 mg, 0.24 mmol) en 2.5 mL de THF anhidro y se deja agitando durante 30 minutos mientras evoluciona hasta temperatura ambiente.

A continuación, la mezcla de reacción se enfría a -78 °C y sobre ella se adiciona gota a gota una disolución del compuesto **10c** (67 mg, 0.24 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se deja agitando a dicha temperatura durante 45 minutos. Después se deja que alcance la temperatura de 0 °C y se adicionan cuidadosamente 5 mL de HCl 1 M, observándose un intenso burbujeo de H₂. La suspensión resultante se extrae con una mezcla CHCl₃/*i*-PrOH: 80/20 (3 x 10 mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con NaOH 1M (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 65 mg de un producto puro, como un aceite, que se identifica como el compuesto (-)-**10** (rendimiento 97 %).

[α] _D	-75.8 (c 1.0, CHCl ₃)
¹ H-RMN	7.76-7.06 (m, 10H, Ph), 3.36 (dd, 1H, ³ J=9.7, 4.3 Hz, H6), 2.96
(CDCl ₃ , 300 MHz)	(ddd, 1H, ² J=11.5 Hz, ³ J=5.3, 3.5 Hz, H2), 2.47 (td, 1H, ² J= ³ J=11.5 Hz, ³ J=4.0 Hz, H2'), 2.02 (s, 3H, H8), 1.71-1.50 (m, 4H, piperidina), 1.35-1.21 (m, 2H, piperidina).
¹³ C-RMN	149.8, 146.6 (C Ph), 128.1, 127.9, 126.2, 125.8, 125.7, 124.9 (CH
(CDCl ₃ , 75 MHz)	Ph), 77.4 (C7), 67.7 (C6), 57.6 (C2), 46.4 (C8), 27.9 (C5), 24.7 (C3), 23.9 (C4).

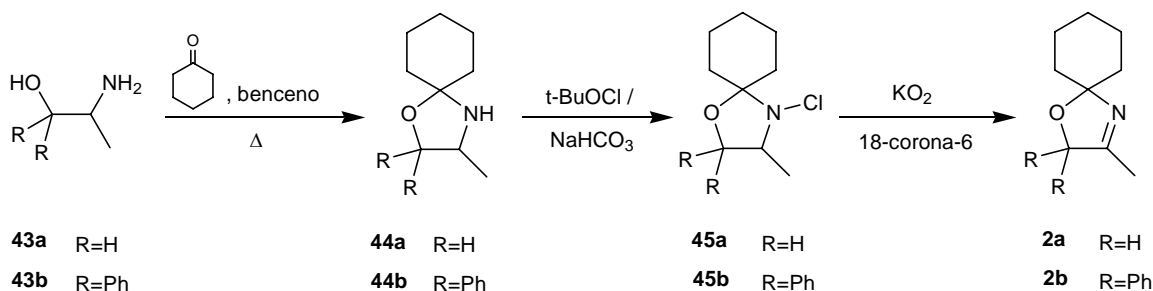
IR (CHCl₃) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3349, 1449, 1030, 706.

Análisis elemental Calculado (C₁₉H₂₃NO): C: 81.10; H: 8.24; N: 4.98

Encontrado: C: 81.21; H: 8.34; N: 4.79

4.3. SÍNTESIS DE 3-OXAZOLINAS 2a Y 2b

A partir del β -aminoalcohol y ciclohexanona, siguiendo las etapas referidas en el esquema:



Procedimiento de síntesis de oxazolidinas (Método A)²¹⁵

Una disolución del aminoalcohol (66.57 mmol) y ciclohexanona (76.55 mmol) en 200 mL de benceno se calienta a reflujo durante toda la noche en un sistema provisto de un Dean Stark. Después de enfriar la disolución, se filtra sobre una fina capa de celita y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la oxazolidina prácticamente pura como un aceite denso.

Procedimiento de preparación de N-clorooxazolidinas (Método B)

En primer lugar se prepara el ^tBuOCl²¹⁶ mezclando en la oscuridad lejía comercial con un contenido mínimo del 5% de hipoclorito sódico (271 mL), con ácido acético glacial (15 mL) y ^t-BuOH (14 mL) a 0 °C, y agitando durante 5 minutos. Se separa la fase orgánica, se lava con una disolución de NaHCO₃ al 10 % (2 x 10 mL) y después con agua destilada (2 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se filtra, obteniéndose

²¹⁵ Khair, N.; Fernandez, I.; Alcudia, F.; Hua, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 699.

²¹⁶ Mintz, M. J.; Walling, C. *Org. Synth.* **1969**, 49, 9.

aproximadamente 9 g de producto como un líquido amarillo que se utiliza inmediatamente en la siguiente transformación:

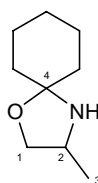
Sobre una disolución de la oxazolidina (66.57 mmol) en éter etílico anhidro (200 mL) que se enfría a 0 °C, se añaden 7 g (83.21 mmol) de NaHCO₃ y el ^tBuOCl preparado inicialmente (9.03 g, 83.21 mmol).

La mezcla se mantiene con agitación durante toda la noche a 0 °C, en atmósfera de argón estática, después se filtra a través de celita, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se utiliza directamente para la síntesis de la 3-oxazolina.

Procedimiento de preparación de 3-oxazolinas (Método C)

Sobre una disolución de *N*-clorooxazolidina (aproximadamente 66.57 mmol) en 250 mL de éter etílico anhidro, se añaden 264 mg (1 mmol) del éter corona 18-corona-6 y la disolución se enfría a 0 °C. A continuación se añaden 10 g (143 mmol) de KO₂ en pequeñas porciones, agitando la mezcla suavemente, bajo un riguroso control de la temperatura. La mezcla de reacción se agita durante 8 horas a 0 °C y después se diluye con CHCl₃ (100 mL), y se filtra sobre una fina capa de celita. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se caracteriza y se confirma su grado de pureza práctica (> 96 %) por ¹H RMN.

4.3.1 Síntesis de 3-metil-1-oxa-4-azaespiro[4,5]decano, 44a



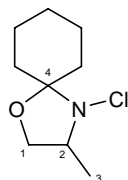
44a

Método A: A partir de *rac*-alaninol (5 g, 66.57 mmol) y ciclohexanona (7.95 mL, 76.55 mmol) disueltos en 200 mL de benceno. Se obtiene la oxazolidina pura (10.33 g, rendimiento *ca.* cuantitativo) como un aceite viscoso.

¹H-RMN 3.95 (dd, 1H, ²J=7.6 Hz, ³J=6.5 Hz, H1), 3.48 (m, 1H, H2), 3.12 (CDCl₃, 200 MHz) (dd, 1H, ²J=7.6 Hz, ³J=8.4 Hz, H1'), 1.64-1.53 (m, 10H, Chex), 1.22 (d, 3H, ³J=6.3 Hz, H3).

¹³C-RMN 96.3 (C4), 71.6 (C1), 52.8 (C2), 37.6, 35.8, 25.3, 23.9, 23.5 (Chex),
(CDCl₃, 50 MHz) 17.8 (C3).

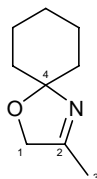
4.3.2 Síntesis de 4-cloro-3-metil-1-oxa-4-azaspiro[4.5]decano, 45a



45a

Método B: A partir de la oxazolidina **44a** (10.33 g, 66.57 mmol) disuelta en éter etílico anhidro (200 mL), NaHCO₃ (6.99 g, 83.21 mmol) y ^tBuOCl (9.03 g, 83.21 mmol). Se obtienen 12.61 g de un residuo **45a** que se transforma sucesivamente en la imina, sin purificación previa.

4.3.3 Síntesis de 3-metil-1-oxa-4-azaspiro[4,5]dec-3-eno, 2a



2a

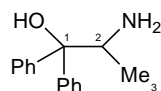
Método C: A partir de **45a** (12.61 g, 66.57 mmol) y éter-18-corona-6 (264 mg, 0.999 mmol) en éter etílico (250 mL), y KO₂ (10.18 g, 143.1 mmol). Se obtiene un crudo que se purifica por destilación fraccionada a vacío (horno giratorio de bolas) para dar 8.36 g (54.6 mmol) del compuesto **2a**, como un aceite. Rendimiento 82 % (2 etapas).

¹H-RMN 4.48 (s, 2H, H1), 2.02 (s, 3H, H3), 1.70-1.58 (m, 10H, Chex)
(CDCl₃, 200 MHz)

¹³C-RMN 166.8 (C2), 100.5 (C4), 75.0 (C1), 36.3, 24.9, 23.2, 15.8 (C3,
(CDCl₃, 50 MHz) Chex)

IR (CHCl₃) ν(cm⁻¹) 1664.

4.3.4 Síntesis de 2-amino-1,1-difenilpropan-1-ol, 43b

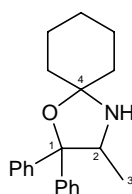


43b

Una suspensión del clorhidrato de alaninato de etilo (2 g, 14.3 mmol) en THF anhidro (160 mL) se enfría a -78 °C, en atmósfera de argón, antes de adicionar PhMgBr (disolución 3.0 M en éter, 43 mL, 129.0 mmol) gota a gota mediante una bomba automática de jeringa (1 mL/min). Terminada la adición se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. A continuación, se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una disolución saturada de NH₄Cl (50 mL), se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL), se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purifica en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo y etanol como eluyentes. Se obtienen 3.2 g del alcohol puro **43b** como un sólido blanco (rendimiento *ca.* cuantitativo).

P.F.	85-87 °C
¹H-RMN	7.68-7.13 (m, 10H, Ph), 4.15 (c, 1H, ³ J=6.3 Hz, H2), 2.00-1.10 (CDCl ₃ , 300 MHz) (m, 3H, OH, NH ₂), 0.96 (d, 3H, ³ J=6.3 Hz, H3).
¹³C-RMN	146.9, 144.7 (C Ph), 128.4, 128.0, 126.7, 126.3, 125.9, 125.4 (CH Ph), 78.5 (C1), 51.9 (C2), 17.1 (C3).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3431, 3390, 3058, 1447.
Análisis elemental	Calculado para C ₁₅ H ₁₇ NO: C: 79.26; H: 7.54; N: 6.16
	Encontrado: C: 79.31; H: 7.59; N: 6.14

4.3.5 Síntesis de 3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decano, 44b

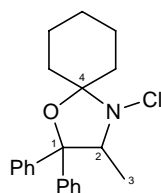


44b

Método A: A partir del aminoalcohol **43b** (1.5 g, 6.6 mmol) y ciclohexanona (0.89 mL, 8.6 mmol) en benceno (32 mL). Se obtiene la oxazolidina pura **44b** (2.0 g, rendimiento *ca.* cuantitativo) como un aceite denso.

¹ H-RMN	7.55-7.14 (m, 10H, Ph), 4.21 (c, 1H, ³ J=6.6 Hz, H2), 2.12-1.33 (CDCl ₃ , 300 MHz)
	(m, 10H, Chex), 1.97 (d, 3H, ³ J=6.6 Hz, H3).
¹³ C-RMN	147.6, 144.1 (C Ph), 127.9, 127.6, 126.9, 126.8, 126.5, 126.5 (CDCl ₃ , 75 MHz)
	(CH Ph), 95.8 (C4), 87.6 (C1), 61.9 (C2), 37.5, 35.7, 25.7, 24.1, 23.4 (Chex), 18.4 (C3).

4.3.6 Síntesis de 4-cloro-3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4.5]decano, **45b**

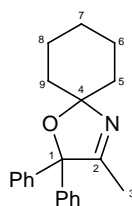


45b

Método B: A partir de la oxazolidina **44b** (955 mg, 3.11 mmol), disuelta en éter etílico anhidro (10 mL), NaHCO₃ (327 mg, 3.88 mmol) y ^tBuOCl (422 mg, 3.88 mmol) se obtienen 1.1 g de un residuo sólido blanco que se identifica como el compuesto **45b** (rendimiento *ca.* cuantitativo).

P.F.	95-97 °C
¹ H-RMN	7.59-7.17 (m, 10H, Ph), 4.26 (c, 1H, ³ J=6.6 Hz, H2), 2.10 (t, 1H, (CDCl ₃ , 300 MHz)
	J=8.2 Hz, Chex), 2.00-1.87 (m, 2H, Chex), 1.83-1.76 (m, 1H, Chex), 1.64 (m, 6H, Chex), 1.02 (d, 3H, ³ J=6.6 Hz, H3).
¹³ C-RMN	146.4, 143.4 (C Ph), 127.95, 127.93, 127.4, 127.3, 127.1, 126.0 (CDCl ₃ , 75 MHz)
	(CH Ph), 98.9 (C4), 86.3 (C1), 68.6 (C2), 34.5, 28.8, 25.4, 23.7, 22.8 (Chex), 16.7 (C3).
IR (ATR) ν (cm ⁻¹)	3067, 2943, 1493, 1443, 1383, 1169, 1134, 1115, 1038, 1013, 768.

4.3.7 Síntesis de 3-metil-2,2-difenil-1-oxa-4-azaespiro[4.5]dec-3-eno, 2b



2b

Método C: A partir de una disolución de la *N*-Cl oxazolidina **45b** (1.1 g, 3.11 mmol) y éter-18-corona-6 (13 mg, 0.047 mmol) en éter etílico anhidro (12 mL) y KO₂ sólido (475 mg, 6.68 mmol). Se obtiene la imina **2b** (921 mg, rendimiento 97 %) como un aceite viscoso.

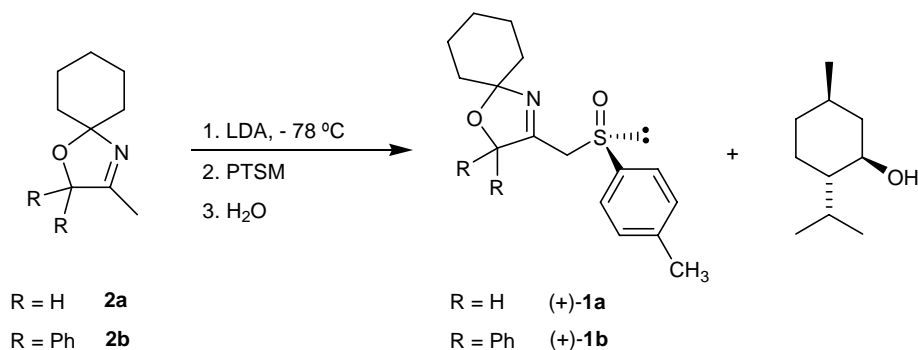
¹H-RMN 7.39-7.22 (m, 10H, Ph), 2.12 (s, 3H, H₃), 1.87-1.63 (m, 8H, Chex), 1.58-1.40 (m, 2H, Chex).

¹³C-RMN 168.1 (C₂), 142.6 (C Ph), 128.1, 127.6, 127.5 (CH Ph), 109.0 (C₁), 96.1 (C₄), 37.6 (C₇), 25.2, 23.3 (C₅, C₆, C₈, C₉), 17.0 (C₃).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) 3061, 1664, 1449, 1006, 935.

4.4 PROCEDIMIENTO GENERAL DE SÍNTESIS DE α -SULFINIL-CETIMINAS

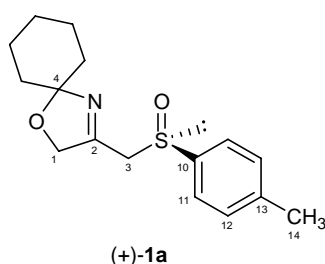
A partir de la 3-oxazolina y (-)-*p*-toluensulfinato de mentilo (PTSM):



Procedimiento general

Se prepara el LDA mediante una adición lenta de *n*-BuLi (disolución 1.6 M en hexano, 46.2 mL, 73.89 mmol) a una disolución de diisopropilamina (DIA) en 80 mL de THF anhidro, que ha sido enfriada previamente a -78 °C. A continuación, se sube la temperatura de la disolución de LDA a 0 °C y se agita durante 45 minutos a dicha temperatura. Se enfría de nuevo a -78 °C y se añaden gota a gota 44 mmol de imina, disueltos en 15 mL de THF, manteniéndose la agitación de la mezcla de reacción durante 45 minutos a -78 °C y, a continuación, se añaden lentamente 10.36 g de (-)-*p*-toluensulfonato de mentilo (35.15 mmol) disueltos en 75 mL de THF. Finalizada la adición se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 16 horas a dicha temperatura. Al cabo de ese tiempo, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución de NH₄Cl, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos se reúnen con la fase orgánica y se lava ésta con una disolución saturada de NaCl (2 x 15 mL). La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

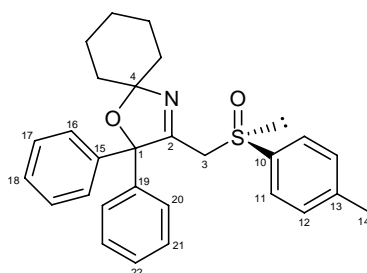
4.4.1 Síntesis de (+)-(R)-3-[[4-metilfenil)sulfinil]metil]-1oxa-4-azaspiro[4,5]-dec-3-eno, (+)-1a



A partir de 6.75 g (44 mmol) de **2a**, siguiendo el procedimiento general. El producto crudo se purifica por CL utilizando una mezcla hexano/AcOEt : 2/1, Se obtienen 8.4 g (28.8 mmol) del compuesto (+)-**1a** (aceite pardo, rendimiento 82 %).

[α]_D	+ 170.0 (c 0.34, EtOH)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.52 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H11, H11'), 7.35 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H12, H12'), 4.53 (sistema AB, 1H, ² J=15.0 Hz, H1), 4.47 (sistema AB, 1H, ² J=15.0 Hz, H1'), 3.86 (s, 2H, H3), 2.42 (s, 3H, H14), 1.73-1.25 (m, 10H, Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	161.0 (C2), 141.2 (C10), 138.4 (C13), 129.2 (C12), 124.6 (C11), 109.9 (C4), 74.7 (C1), 55.9 (C3), 35.8, 35.7, 24.4, 22.6, 22.6 (Chex), 20.7 (C14).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	1720, 1090.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₆ H ₂₁ NO ₂ S): C: 65.95; H: 7.26; N: 4.81 Encontrado: C: 65.91; H: 7.29; N: 4.80

4.4.2 Síntesis de (+)-(R)-3-[(4-metilfenil)sulfinil]metil}-2,2-difenil-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-eno, (+)-1b



(+)-1b

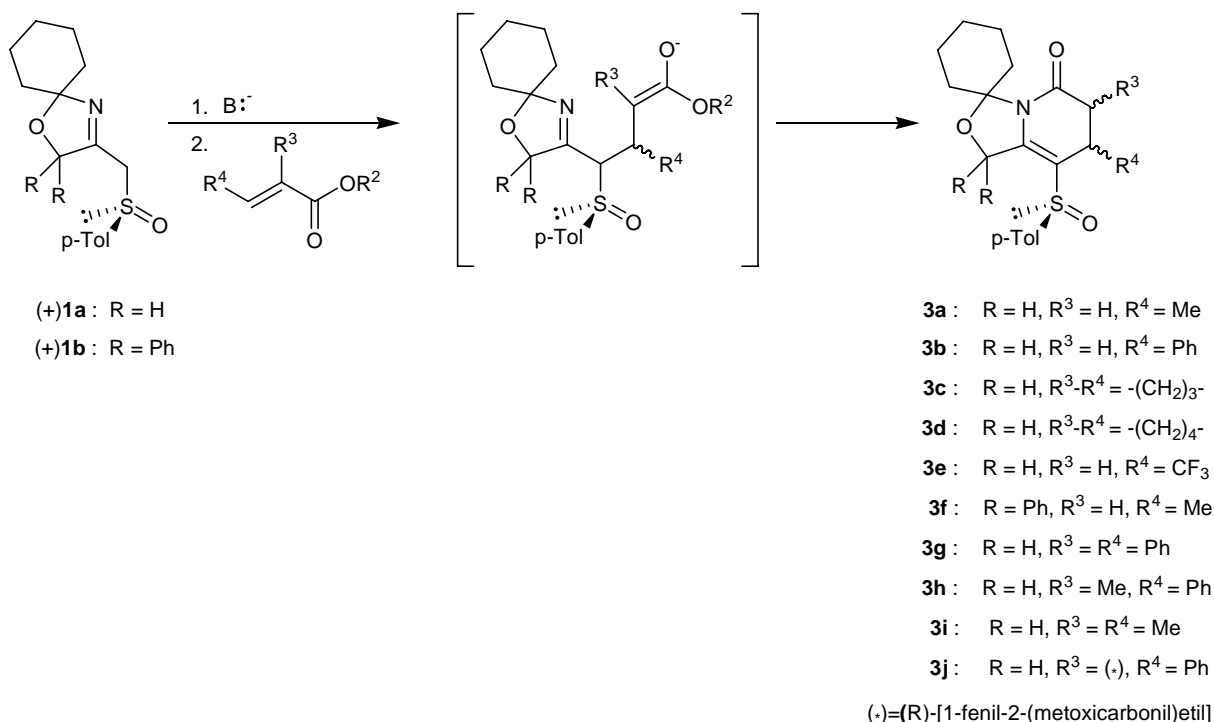
A partir de 915 mg (3.0 mmol) de **2b** y 700 mg (2.4 mmol) de PTSM, siguiendo el procedimiento general. El producto crudo se purifica por CL utilizando una mezcla de hexano/AcOEt : 5/1. Se obtienen 800 mg de un sólido cuyos datos espectroscópicos y de microanálisis confirman la estructura del compuesto (+)-**1b** (rendimiento 60 %).

[α]_D	+ 3.2 (c 0.94, CHCl ₃)
P.F.	54-56 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.55 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H11, H11'), 7.40-7.10 (m, 10H, Ph), 6.86 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H12, H12'), 4.04 (sistema AB, 1H, ² J=10.1 Hz, H3), 3.70 (sistema AB, 1H, ² J=10.1 Hz, H3'), 2.43 (s, 3H, H14), 1.90-1.40 (m, 10H, Chex).

^{13}C-RMN	162.7 (C2), 142.0, 141.6, 141.6, 140.5 (C10, C13, C15, C19), (CDCl_3 , 75 MHz)	129.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 127.3, 125.1 (C11, C12, C16, C17, C18, C20, C21, C22), 110.6 (C1), 95.9 (C4), 58.2 (C3), 37.4, 37.3 (C5, C9), 25.2, 23.3, 23.3 (C6, C7, C8), 21.5 (C14).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1643, 1448, 1044, 701.	
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{S}$):	C: 75.81; H: 6.59; N: 3.16
	Encontrado:	C: 75.80; H: 6.63; N: 3.15

4.5 SINTESIS DE 5-(*p*-TOLILSULFINIL)-5,6-DESHIDRO-PIPERIDIN-2-ONAS

A partir de la α -sulfinilcetimina (+)-**1a** o (+)-**1b** y un éster α,β -insaturado ($\text{R}^2 = \text{Me}$, Et ó *i*-Pr) según el procedimiento general *one-pot* que se describe a continuación:



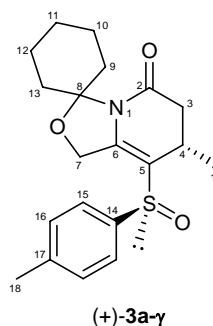
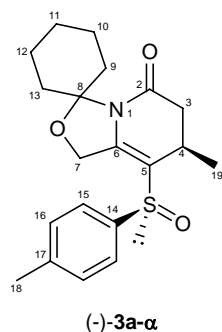
Procedimiento general

Sobre una disolución enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de la α -sulfinilcetimina **1** (5.15 mmol) en THF anhidro (12 mL) y bajo atmósfera de argón, se añaden gota a gota 4.8 mL (7.72 mmol)

de *n*-BuLi (disolución 1.6 M en hexano). La mezcla de reacción resultante se agita a -78 °C durante 30 minutos y después se eleva la temperatura a -30°C y se añade el éster α,β -insaturado (7.72 mmol) disuelto en 10 mL de THF, gota a gota.

A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita a dicha temperatura hasta que desaparecen los aductos de cadena abierta (análisis por c.c.f.). Después, la mezcla se diluye con AcOEt y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (10 mL). La fase orgánica se separa de la acuosa y ésta se extrae con AcOEt (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una disolución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

4.5.1. (-)-(S_s,7'R)-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-3a- α y (+)-(S_s,7'S)-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3a- γ



A partir del compuesto (+)-1a (927 mg, 3.17 mmol) y (*E*)-2-butenato de metilo (0.67 mL, 634mg, 6.33 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 24 horas a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 1/1. Se obtienen dos fracciones de 695 mg y 353 mg como sólidos de color amarillo que se identifican como las estructuras propuestas para (-)-3a- α y (+)-3a- γ respectivamente (rendimiento global 92 %).

(-)-3a-α

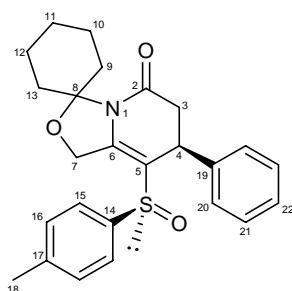
[α]_D	- 99.8 (c 0.6, CHCl ₃)
P.F.	132-135 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.56 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.1 Hz, H15, H15'), 6.99 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.1 Hz, H16, H16'), 4.86 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H7), 4.68 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H7'), 2.86 (qd, 1H, ³ J=6.9, 2.3 Hz, H4), 2.60 (cd, 2H, ² J= ³ J=12.9 Hz, ³ J=4.7 Hz, Chex), 2.38 (dd, 1H, ² J=15.9 Hz, ³ J=6.9 Hz, H3), 2.13 (td, 1H, ² J= ³ J=15.9 Hz, ³ J=2.3 Hz, H3'), 2.07 (s, 3H, H18), 1.80-1.50 (m, 8H, Chex), 0.42 (d, 3H, ³ J=6.9 Hz, H19).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	166.1 (C2), 140.8, 141.3, 142.0 (C6, C14, C17), 129.9 (C15), 124.8 (C16), 115.9 (C5), 98.8 (C8), 64.9 (C7), 41.4 (C3), 34.3, 31.3 (C9, C13), 24.7, 24.1, 23.2, 23.2 (C4, C10, C11, C12), 21.1 (C18), 18.7 (C19).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	2935, 1697, 1662, 1375, 1354, 1321, 1288, 1074, 1030, 1014, 814.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ S): C: 66.82; H: 7.01; N: 3.90 Encontrado: C: 66.73; H: 7.05; N: 3.97

(+)-3a-γ

[α]_D	+ 44.7 (c 1.1, CHCl ₃)
P.F.	166-168 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.53 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H15, H15'), 7.06 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H16, H16'), 4.74 (sistema AB, 1H, ² J=13.6 Hz, H7), 4.58 (sistema AB, 1H, ² J=13.6 Hz, H7'), 4.46 (qd, 1H, ³ J=6.7, 3.2 Hz, H4), 2.12 (s, 3H, H18), 2.63 (td, 1H, ² J= ³ J=13.2 Hz, ³ J=4.3 Hz, Chex), 2.54 (td, 1H, ² J= ³ J=13.3 Hz, ³ J=4.8 Hz, Chex), , 2.07-2.04 (m, 2H, Chex), 1.80-1.68 (m, 1H, H3), 1.66-1.55 (m, 7H, H3', Chex), 1.31 (d, 3H, ³ J=6.7 Hz, H19).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	165.4 (C2), 140.4, 142.1, 142.3 (C6, C14, C17), 129.9 (C16), 124.6 (C15), 115.3 (C5), 99.0 (C8), 64.8 (C7), 41.2 (C3), 33.8,

	31.9 (C9, C13), 27.0, 24.7, 23.2, 23.1 (C4, C10, C11, C12), 21.0 (C18), 21.0 (C19).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	2932, 2858, 1691, 1670, 1373, 1323, 1290, 1072, 1031, 1014, 814.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₀ H ₂₅ NO ₃ S): C: 66.82; H: 7.01; N: 3.90
	Encontrado: C: 66.85; H: 6.98; N: 3.93

4.5.2. (+)-(S_s,7'S)-7'-fenil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro-[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3b



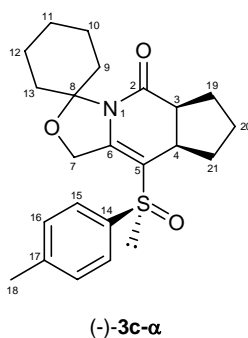
(+)-3b

A partir del compuesto (+)-**1a** (262 mg, 0.9 mmol) y (*E*)-cinamato de metilo (178 mg, 1.1 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de un periodo de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 2/1. Se obtiene una fracción mayoritaria, como un sólido blanco, de 201 mg (0.477 mmol) cuyos datos espectroscópicos son consistentes con la estructura del producto (+)-**3b** (rendimiento 53 %).

[α]_D	+ 44.4 (<i>c</i> 0.4, CHCl ₃)
P.F.	153-155 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.17 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H16, H16'), 7.02-6.89 (m, 3H, Ph), 6.86 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H15, H15'), 6.63 (dd, 2H, ³ J=8.0 Hz, ⁴ J=1.4 Hz, H20), 5.19 (sistema AB, 1H, ² J=13.8 Hz, H7), 5.14 (sistema ABX, 1H, ² J=13.8 Hz, ⁵ J=1.2 Hz, H7'), 3.93 (dd, 1H, ³ J=8.0, 1.7 Hz, H4), 3.01 (dd, 1H, ² J=16.2 Hz, ³ J=8.2 Hz, H3), 2.54 (dd, 1H, ² J=16.2 Hz, ³ J=1.7 Hz, H3'),

	2.50-2.27 (m, 2H, H ₉ , H ₁₃), 2.19 (s, 3H, H ₂₂), 1.86-1.57 (m, 8H, Chex).
¹³ C-RMN	165.7 (C ₂), 144.8, 141.0, 136.6, 134.9 (C ₆ , C ₁₄ , C ₁₇ , C ₁₉),
(CDCl ₃ , 75 MHz)	129.1, 128.3, 126.4, 126.3, 124.4 (C ₁₅ , C ₁₆ , C ₂₀ , C ₂₁ , C ₂₂),
	113.1 (C ₅), 99.6 (C ₈), 65.2 (C ₇), 42.2 (C ₃), 34.3 (C ₄), 33.9,
	31.3, 24.3, 22.9, 22.8 (C ₉ , C ₁₀ , C ₁₁ , C ₁₂ , C ₁₃), 21.1 (C ₂₂).
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	2932, 1701, 1670, 1373, 1067, 1038.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₅ H ₂₇ NO ₃ S): C: 71.23; H: 6.46; N: 3.32
	Encontrado: C: 71.37; H: 6.39; N: 3.30

4.5.3. (-)-(S_s,5a'S,8a'R)-9'-[(4-metilfenil)sulfinil]-1',5a',6',7',8',8a'-hexahidro-5H'-espiro[ciclohexano-1,3'-ciclopenta[d][1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'-ona, (-)-3c-α



A partir del compuesto (+)-**1a** (1.5 g, 5.2 mmol) y 1-ciclopentenocarboxilato de metilo (0.95 mL, 974 mg, 7.72 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 7 días a temperatura ambiente se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 1/1. Se obtienen 1.6 g de un producto sólido (rendimiento 80 %), cuyos datos espectroscópicos son coherentes con la estructura de (-)-**3c-α**.

[α] _D	- 45.7 (c 1.7, CHCl ₃)
P.F.	112-113 °C
¹ H-RMN	7.47 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H ₁₅ , H _{15'}), 7.31
(CDCl ₃ , 300 MHz)	(sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H ₁₆ , H _{16'}), 4.96 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H ₇), 4.87 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H _{7'}),

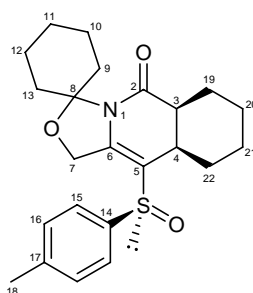
2.94 (td, 1H, $^3J=9.1$, 8.3 Hz, H3), 2.88 (td, 1H, $^3J=8.3$, 2.7 Hz, H4), 2.42 (s, 3H, H18), 2.38 (m, 1H, H19), 2.36 (m, 1H, H19'), 2.25 (dddd, 1H, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=8.4$, 5.0, 3.0 Hz, H21), 1.83 (dddd, 1H, $^2J=13.7$ Hz, $^3J=10.0$, 8.3, 6.2 Hz, H21'), 1.55-1.75 (m, 11H, Chex, H20), 1.43 (tdd, 1H, $^2J=12.4$ Hz, $^3J=12.4$, 6.2, 3.0 Hz, H20').

^{13}C -RMN (CDCl₃, 75 MHz) 164.2 (C2), 146.1 (C6), 142.0, 141.2 (C14, C17), 129.9 (C16), 124.4 (C15), 113.3 (C5), 99.7 (C8), 65.0 (C7), 46.8 (C4), 34.4 (C3), 33.6, 31.9, 31.2 (C9, C13, C21), 27.2 (C19), 24.4, 23.2, 22.9, 22.8 (C10, C11, C12, C20), 21.4 (C18).

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2935, 1682, 1375, 1032.

Análisis elemental Calculado (C₂₂H₂₇NO₃S): C: 68.54; H: 7.06; N: 3.63
Encontrado: C: 68.32; H: 7.01; N: 3.54

4.5.4. (-)-(S_s, 5a'S, 9a'R)-10'-[(4-metilfenil)sulfinil]-5a',6',7',8',9',9a'- hexahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-b]isoquinolin]-5'(1'H)-ona, (-)-3d

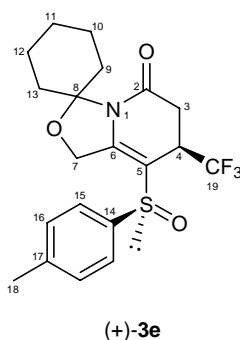


(-)-3d

A partir del compuesto (+)-**1a** (2.5 g, 8.6 mmol) y 1-ciclohexanocarboxilato de metilo (1.75 mL, 1804 mg, 12.9 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 8 días a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt en gradiente 2/1, 1/1 y 1/2. Se obtienen 2.6 g de un producto aceitoso e incoloro (rendimiento 76 %), cuyos datos espectroscópicos son coherentes con la estructura de (-)-**3d**.

[α]_D	- 70.3 (<i>c</i> 0.7, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.51 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H15, H15'), 7.30 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.0 Hz, H16, H16'), 4.99 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H7), 4.95 (sistema AB, 1H, ² J=13.7 Hz, H7'), 2.70 (td, 1H, ³ J=6.3, 3.5 Hz, H4), 2.68 (td, 1H, ³ J=6.3, 2.7 Hz, H3), 2.33-2.46 (m, 4H, H19, H22, H9, H13), 2.42 (s, 3H, H18), 1.58-1.74 (m, 9H, Chex), 1.39 (ct, 1H, ² J=13.4 Hz, ³ J=13.4, 4.1 Hz, Chex), 1.27 (ct, 1H, ² J=12.2 Hz, ³ J=12.2, 3.5 Hz, Chex), 1.20 (ct, 1H, ² J=13.1 Hz, ³ J=13.1, 3.4 Hz, Chex), 0.98 (ct, 1H, ² J=12.9 Hz, ³ J=12.9, 3.4 Hz, Chex), 0.85 (cd, 1H, ² J=12.6 Hz, ³ J=12.6, 3.2 Hz, Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	169.0 (C2), 142.6, 141.4, 138.9 (C6, C14, C17), 129.8 (C16), 124.4 (C15), 114.7 (C5), 99.1 (C8), 64.8 (C7), 43.5 (C4), 34.1, 30.9 (C9, C13), 31.2 (C3), 27.8 (C22), 25.8 (C19), 24.4, 24.4 (C10, C12), 22.9, 22.8, 21.8 (C11, C21, C20), 21.4 (C18).
IR (CCl ₄) ν (cm ⁻¹)	2940, 1675, 1390.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₃ H ₂₉ NO ₃ S): C: 69.14; H: 7.32; N: 3.51 Encontrado: C: 69.00; H: 7.21; N: 3.42

4.5.5. (+)-(S₇,7'R)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-(trifluorometil)-6',7'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3e

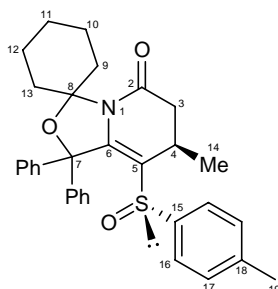


Sobre una disolución enfriada a -78 °C de la α -sulfinilcetimina (+)-1a (130 mg, 0.446 mmol) en 1 mL de THF seco, se adiciona, a través de una cánula y bajo atmósfera de argón, una disolución de LDA preparada a partir de 0.075 mL (0.532 mmol) de DIA en 2 mL de THF y 0.32 mL (0.512 mmol) de una disolución 1.6 M de *n*-BuLi en hexano, a -25 °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -78 °C y, al cabo de este tiempo,

se añaden 0.1 mL (122 mg, 0.669 mmol) de (*E*)-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo disueltos en 1 mL de THF. Finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se continúa agitando a dicha temperatura durante 48 horas. La mezcla se hidroliza con 10 mL de agua y se extrae con DCM (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con una disolución saturada de NaCl y, finalmente, se seca la capa orgánica con MgSO₄ anhidro. A continuación, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose un crudo residual de aspecto granuloso. El crudo se purifica por CL en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 2/1. Se obtienen 138 mg de un sólido blanco (rendimiento 75 %) cuyos datos espectroscópicos son consistentes con la estructura propuesta para el compuesto (+)-**3e**.

[α]_D	+ 50.4 (c 0.46, CHCl ₃)
P.F.	151-153 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz)	7.44 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.1 Hz, H15, H15'), 7.35 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.1 Hz, H16, H16'), 5.04 (sistema AB, 1H, ² J=14.4 Hz, H7), 4.97 (sistema AB, 1H, ² J=14.4 Hz, H7'), 2.94 (cdd, 1H, ³ J _{H-F} =8.3 Hz, ³ J=7.7, 1.4 Hz, H4), 2.74 (dd, 1H, ² J=17.1 Hz, ³ J=1.4 Hz, H3), 2.42 (s, 3H, H18), 2.42 (dd, 1H, ² J=17.1 Hz, ³ J=7.7 Hz, H3'), 2.37 (td, 1H, ² J= ³ J=13.4 Hz, ³ J=5.0 HZ, H9), 2.27 (td, 1H, ² J= ³ J=13.3 Hz, ³ J=4.2 Hz, H13), 1.75-1.21 (m, 8H, Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 125 MHz)	163.6 (C2), 149.4 (C17), 141.6 (C14), 139.0 (C6), 130.3, 124.1 (C15, C16), 125.4 (c, ¹ J _{C-F} =282.5 Hz, C19), 105.1 (C5), 100.3 (C8), 65.4 (C7), 36.4 (c, ² J _{C-F} =31.0 Hz, C4), 33.3 (C9), 33.3 (c, ³ J _{C-F} =2.8 Hz, C3), 31.4 (C13) 24.2, 22.8, 22.6 (C10, C11, C12) 21.3 (C18).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3924, 1709, 1662, 1375, 1171, 1113, 1067, 1047, 810.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₀ H ₂₂ F ₃ NO ₃ S): C: 58.10; H: 5.36; N: 3.39 Encontrado: C: 58.23; H: 5.27; N: 3.53

4.5.6. (-)-(S_s,7'R)-1',1'-difenil-7'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidrospiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-3f



(-)-3f

A partir del compuesto (+)-**1b** (413 mg, 0.931 mmol) y (*E*)-but-2-enoato de metilo (197 μ L, 1.85 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL a media presión utilizando una mezcla de hexano/AcOEt : 1/1. Se separa una fracción mayoritaria de 357 mg de un producto sólido amarillento cuyos datos espectroscópicos son consistentes con la estructura propuesta para el compuesto (-)-**3f** (rendimiento 75 %).

[α]_D - 367.0 (*c* 1.0, CHCl₃)

P.F. 210-211 °C (descompone)

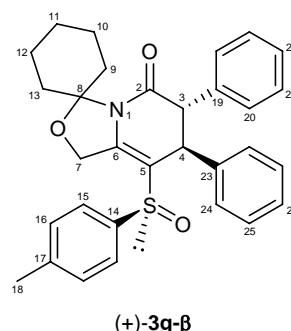
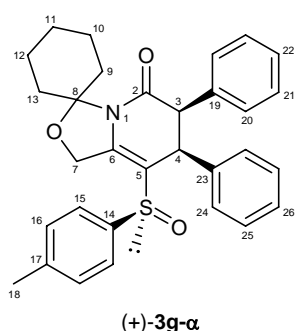
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7.79-7.75 (m, 2H, Ph), 7.54-7.31 (m, 8H, Ph), 7.07 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.2 Hz, H16, H16'), 6.54 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.2 Hz, H17, H17'), 3.05 (cdd, 1H, ³*J*=7.0, 6.2 Hz, 1.9 Hz, H4), 2.79 (dd, 1H, ²*J*=16.1 Hz, ³*J*=6.2 Hz, H3), 2.64 (m, 1H, H9), 2.36 (dd, 1H, ²*J*=16.1 Hz, ³*J*=1.9 Hz, H3'), 2.32 (s, 3H, H19), 2.13 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.0 Hz, ³*J*=4.9 Hz, H13), 1.93-1.57 (m, 4H, Chex), 1.50 (dt, 1H, ²*J*=³*J*=13.0 Hz, ³*J*= 3.5 Hz, Chex), 1.45-1.16 (m, 2H, Chex), 0.87 (d ap., 1H, ²*J*=12.8 Hz, Chex), 0.29 (d, 3H, *J*=7.0 Hz, H14).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) 166.9 (C2), 145.7, 144.6, 141.2, 140.8, 137.0 (C6, C Ph), 130.1, 129.4, 128.7, 128.7, 128.6, 127.9, 127.8, 124.4 (CH Ph), 120.3 (C5), 98.2 (C4), 89.2 (C7), 41.7, 36.1, 31.7, 24.3, 22.7, 22.7 (C3, Chex), 21.7, 21.2 (C19, C4), 18.0 (C14).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 1689, 1646, 1369, 1319, 1030.

Análisis elemental Calculado ($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{S}$): C: 75.11; H: 6.50; N: 2.74
Encontrado: C: 75.20; H: 6.57; N: 2.68

4.5.7. (+)-(S₆,6'R,7'S)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-difenil-6',7'-dihidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3g- α y (+)-(S₆,6'S,7'S)-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-difenil-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3g- β



A partir del compuesto (+)-**1a** (82 mg, 0.28 mmol) y (*E*)-2,3-difenilacrilato de metilo (100 mg, 0.42 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 20 horas a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 1/1. Se obtienen dos productos como aceites anaranjados: (+)-**3g- α** (89 mg) y (+)-**3g- β** (10 mg) -rendimiento global 71%-cuyos datos espectroscópicos se corresponden con las estructuras propuestas para los mismos.

(+)-**3g- α**

[α]_D	+ 314.0 (<i>c</i> 0.42, CHCl_3)
¹H-RMN	7.4-6.7 (m, 14H, Ph), 5.25 (sistema ABX, 1H, ² <i>J</i> =11.7 Hz, ⁴ <i>J</i> =1.0 Hz, H7), 5.11 (sistema ABX, 1H, ² <i>J</i> =11.7 Hz, ⁴ <i>J</i> =1.5 Hz, H7'), 4.08 (s ap., 1H, H3), 3.71 (s ap., 1H, H4), 2.50-2.20 (m, 2H, Chex), 2.21 (s, 3H, H18), 1.90-1.21 (m, 8H, Chex)
¹³C-RMN	166.5 (C2), 143.0, 141.0, 140.9, 137.5, 137.3 (C6, C14, C17, C19, C23), 129.2, 128.8, 128.6, 127.6, 126.9, 126.6, 126.5, 124.5

(C15, C16, C20, C21, C22, C24, C25, C26), 111.5 (C5), 99.4 (C8), 64.9 (C7), 56.3 (C3), 41.6 (C4), 33.5, 31.3 (C9, C13), 24.3, 22.79, 22.7 (C10, C11, C12), 21.1 (C18).

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3373, 3063, 2935, 1693, 1599, 1371, 1082, 1066, 1043, 696.

Análisis elemental Calculado ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$): C: 74.82; H: 6.28; N: 2.81
Encontrado: C: 74.90; H: 6.32; N: 2.65

(+)-3g- β

$[\alpha]_D$ + 154.1 (*c* 0.6, CHCl_3)

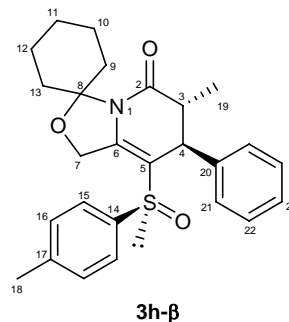
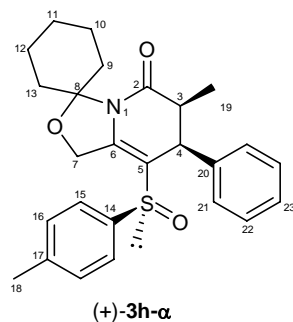
^1H -RMN 7.1-6.2 (m, 14H, Ph), 5.26 (sistema AB, 1H, $^2J=13.6$ Hz, H7),
(CDCl_3 , 300 MHz) 5.23 (sistema ABX, 1H, $^2J=13.6$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, H7'), 4.27 (d, 1H, $^3J=7.1$ Hz, H3), 3.88 (d, 1H, $^3J=7.1$ Hz, H4), 2.44 (m, 1H, Chex), 2.39 (m, 1H, Chex), 2.12 (s, 3H, H18), 2.00-1.50 (m, 8H, Chex).

^{13}C -RMN 166.7 (C2), 144.8, 140.8, 137.1, 136.0, 134.1 (C6, C14, C17,
(CDCl_3 , 75 MHz) C19, C23), 130.4, 129.0, 128.1, 127.6, 127.4, 127.1, 126.4, 124.4 (C15, C16, C20, C21, C22, C24, C25, C26), 115.1 (C5), 100.1 (C8), 65.3 (C7), 56.0 (C3), 42.1 (C4), 34.0, 31.3 (C9, C13), 29.7, 24.4, 22.9 (C10, C11, C12), 21.0 (C18).

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3063, 3030, 2934, 1701, 1668, 1373, 1240, 1061, 698.

Análisis elemental Calculado ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$): C: 74.82; H: 6.28; N: 2.81
Encontrado: C: 74.69; H: 6.28; N: 2.90

4.5.8. (+)-(S₆,6'S,7'S)-6'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-difenil-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, (+)-3h-α y (S₆,6'R,7'S)-6'-metil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-7'-difenil-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridin]-5'(1H)-ona, 3h-β



A partir del compuesto (+)-**1a** (126 mg, 0.433 mmol) y (*E*)-2-metil-3-fenilacrilato de isopropilo (132 mg, 0.647 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 24 horas a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt: 1/1. Se obtienen dos productos como aceites anaranjados: (+)-**3h-α** (79 mg) y **3h-β** (11 mg) -rendimiento global 52 %-cuyos datos espectroscópicos son consistentes con las estructuras propuestas para los mismos.

(+)-**3h-α**

[α]_D	+ 90.1 (<i>c</i> 0.74, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.17 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H15, H15'), 7.00-6.92 (m, 3H, H22, H22', H23), 6.87 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H16, H16'), 6.62 (dd, 2H, ³ J=7.8 Hz, ⁴ J=1.7 Hz, H21, H21'), 5.19 (sistema AB, 1H, ² J=13.9 Hz, H7), 5.17 (sistema AB, 1H, ² J=13.9 Hz, H7'), 3.49 (d, 1H, ³ J=1.7 Hz, H4), 2.55 (cd, 1H, ³ J=7.3, 1.7 Hz, H3), 2.40 (td, 1H, ² J= ³ J=13.5 Hz, ³ J=8.0 Hz, H13), 2.34 (td, 1H, ² J= ³ J=13.7 Hz, ³ J=5.4 Hz, H9), 2.19 (s, 3H, H18), 1.83-1.62 (m, 8H, Chex), 1.26 (d, 3H, ³ J=7.3 Hz, H19).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	169.7 (C2), 143.2, 140.9, 140.9, 137.2 (C6, C14, C17, C20), 129.1, 128.3, 126.3, 126.3, 124.4 (C15, C16, C21, C22, C23), 111.4 (C5), 99.3 (C8), 64.9 (C7), 46.5 (C4), 42.1 (C3), 33.7, 31.2

(C8, C13), 24.3, 22.8, 22.8 (C10, C11, C12), 21.1 (C18), 17.6 (C19).

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2962, 2928, 1697, 1261, 1084, 1063, 1032, 806.

Análisis elemental Calculado (C₂₆H₂₉NO₃S): C: 71.69; H: 6.71; N: 3.22
Encontrado: C: 71.82; H: 6.57; N: 3.40

3h- β (impurificada por (+)-**3h- α**)

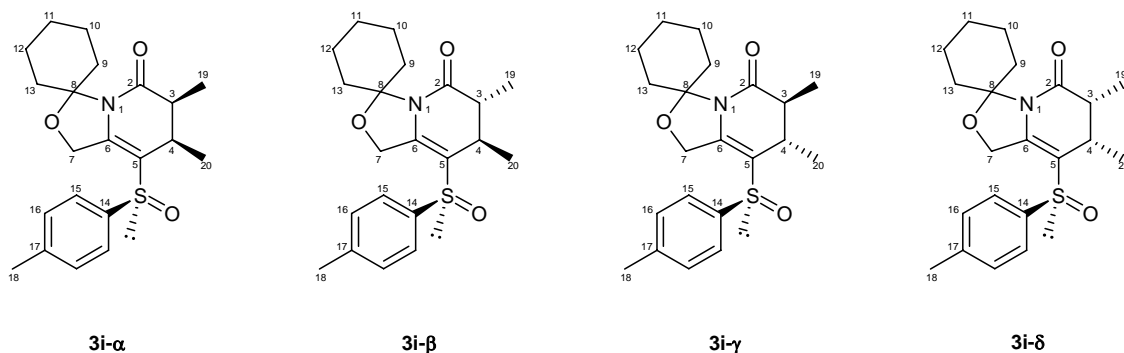
¹H-RMN 7.11 (sistema AA'XX', 2H, ³J=8.3 Hz, H15, H15'), 6.97-6.88 (CDCl₃, 300 MHz) (m, 3H, H22, H22', H23), 6.81 (sistema AA'XX', 2H, ³J=8.3 Hz, H16, H16'), 6.54 (dd, 2H, ³J=8.2 Hz, ⁴J=1.3 Hz, H21, H21'), 5.15 (sistema AB, 1H, ²J=13.9 Hz, H7), 5.14 (sistema AB, 1H, ²J=13.9 Hz, H7'), 3.57 (d, 1H, ³J=7.3 Hz, H4), 3.01 (q, 1H, ³J=7.3 Hz, H3), 2.58-2.40 (m, 2H, Chex), 2.19 (s, 3H, H18), 1.89-1.50 (m, 8H, Chex), 0.84 (d, 3H, ³J=7.1 Hz, H19).

¹³C-RMN 170.0 (C2), 144.9, 140.7, 137.9, 136.3 (C6, C14, C17, C20), (CDCl₃, 75 MHz) 129.0, 128.0 127.6, 126.3, 124.4 (C15, C16, C21, C22, C23), 114.7 (C5), 99.6 (C8), 65.2 (C7), 43.0 (C4), 39.8 (C3), 41.9, 31.4 (C9, C13), 24.9, 24.4, 22.9 (C10, C11, C12), 21.0 (C18), 11.6 (C19).

IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 2971, 2935, 1698, 1252, 1082, 1029, 802.

Análisis elemental Calculado (C₂₆H₂₉NO₃S): C: 71.69; H: 6.71; N: 3.22
Encontrado: C: 71.49; H: 6.63; N: 3.30

4.5.9. (*S*,6'*S*/*R*,7'*R*/*S*)-6',7'-dimetil-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-*a*]piridin]-5'(1*H*)-ona, 3i- α / 3i- β y 3i- γ / 3i- δ



A partir del compuesto (+)-**1a** (87 mg, 0.296 mmol) y (*E*)-2-metilbut-2-enoato de etilo (0.13 mL, 115 mg, 0.896 mmol), siguiendo el procedimiento general. Después de 24 horas a temperatura ambiente, se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt 3/2. Se separan dos fracciones, como aceites amarillos, de 86 mg (*R*_f 0.28) y de 18 mg (*R*_f 0.15) que se asignan respectivamente a dos parejas de estructuras diastereoméricas **3i- α / 3i- β** y **3i- γ / 3i- δ** mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. Rendimiento global 93 %.

3i- α

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) 7.49 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.3 Hz, H15, H15'), 7.29 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.3 Hz, H16, H16'), 4.99 (s, 2H, H7), 2.43 (cd, 1H, ³*J*=7.0, 1.7 Hz, H4), 2.29 (cd, 1H, ³*J*=7.2, 1.7 Hz, H3), 2.39 (s, 3H, H18), 2.38-2.30 (m, 2H, H9, H13), 1.72-1.51 (m, 8H, Chex), 1.05 (d, 3H, ³*J*=7.0 Hz, H19), 0.43 (d, 3H, ³*J*=7.2 Hz, H20).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) 170.6 (C2), 141.4, 141.0, 138.9 (C6, C14, C17), 129.8 (C15), 124.4 (C16), 113.5 (C5), 98.8 (C8), 64.7 (C7), 45.2 (C35), 33.9, 30.9 (C9, C13), 30.7 (C4), 24.3, 22.8, 22.7 (C10, C11, C12), 21.3 (C18), 19.0 (C20), 15.9 (C19).

IR (KBr) ν (cm⁻¹) 2931, 1686, 1491, 1450, 1385, 1317, 1294, 1244, 1146, 1088, 808. (**3i- α / 3i- β**)

Análisis elemental Calculado (C₂₁H₂₇NO₃S): C: 67.53; H: 7.29; N: 3.75
Encontrado: C: 67.47; H: 7.38; N: 3.60

3i-β

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.50 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.5 Hz, H15, H15'), 7.30 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.5 Hz, H16, H16'), 4.97 (s, 2H, H7), 2.70 (cd, 1H, ³ J=6.6, 5.5 Hz, H3), 2.68 (cd, 1H, ³ J=7.0, 5.5 Hz, H4), 2.41 (s, 3H, H18), 2.38-2.30 (m, 2H, H9, H13), 1.72-1.52 (m, 8H, Chex), 1.09 (d, 3H, ³ J=6.6 Hz, H19), 0.27 (d, 3H, ³ J=7.0 Hz, H20)
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	169.8 (C2), 142.7, 141.4, 138.5 (C6, C14, C17), 129.8, 128.5 (C15, C16), 116.3 (C5), 99.0 (C8), 64.8 (C7), 42.5 (C3), 34.0, 31.0 (C9, C13), 28.5 (C4), 24.3, 23.0, 22.9 (C10, C11, C12), 21.0 (C18), 12.3 (C20), 11.1 (C19).
IR (KBr) ν(cm⁻¹)	2931, 1686, 1491, 1450, 1385, 1317, 1294, 1244, 1146, 1088, 808. (3i-α / 3i-β)
Análisis elemental	Calculado (C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ S): C: 67.53; H: 7.29; N: 3.75 Encontrado: C: 67.47; H: 7.38; N: 3.60

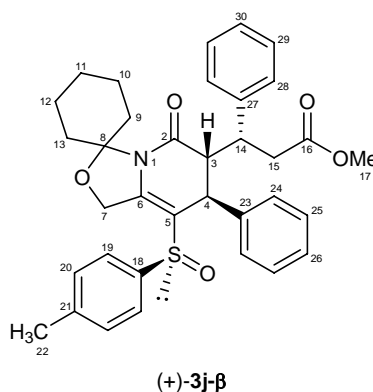
3i-γ

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.37 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H15, H15'), 7.25 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H16, H16'), 5.02 (sistema AB, 1H, ² J=13.6 Hz, H7), 4.78 (sistema AB, 1H, ² J=13.6 Hz, H7'), 2.35 (s, 3H, H18), 2.31 (q, 1H, ³ J=6.8 Hz, H3), 2.27 (q, 1H, ³ J=6.8 Hz, H4), 2.34-2.20 (m, 2H, H9, H13), 1.82-1.30 (m, 8H, Chex), 1.01 (d, 3H, ³ J=6.8 Hz, H20), 0.97 (d, 3H, ³ J=6.8 Hz, H19).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	169.2 (C2), 142.7, 140.9, 140.0 (C6, C14, C17), 130.0 (C15), 124.2 (C16), 115.4 (C5), 99.1 (C8), 64.7 (C7), 42.3 (C3), 33.8, 31.4 (C9, C13), 31.6 (C4), 24.4, 22.9, 22.8 (C10, C11, C12), 21.3 (C18), 14.9 (C19), 11.1 (C20).
IR (KBr) ν(cm⁻¹)	2933, 1679, 1488, 1385, 1368, 1322, 1294, 1249, 1146, 812. (3i-γ / 3i-δ)
Análisis elemental	Calculado (C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ S): C: 67.53; H: 7.29; N: 3.75 Encontrado: C: 67.68; H: 7.32; N: 3.67

3i-δ

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.36 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H15, H15'), 7.31 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.3 Hz, H16, H16'), 5.04 (sistema AB, 1H, ³ J=13.6 Hz, H7), 4.80 (sistema AB, 1H, ³ J=13.6 Hz, H7'), 2.25 (s, 3H, H18l), 2.14 (cd, 1H, ³ J=7.3, 1.8 Hz, H3), 2.34-2.20 (m, 3H, H4, H9, H13), 1.82-1.30 (m, 8H, Chex), 1.13 (d, 3H, ³ J=7.0 Hz, H19), 0.51 (d, 3H, ³ J=7.3 Hz, H20).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	170.0 (C2), 141.0, 140.8, 139.6 (C6, C14, C17), 130.0 (C15), 124.1 (C16), 113.4 (C5), 95.5 (C8), 72.4 (C7), 45.0 (C3), 36.0, 31.2 (C9, C13), 33.1 (C4), 27.0, 23.0, 22.8 (C10, C10l, C12), 21.9, 21.0 (C18, C19), 16.3 (C20).
IR (KBr) ν(cm⁻¹)	2933, 1679, 1488, 1385, 1368, 1322, 1294, 1249, 1146, 812. (3i-γ / 3i-δ)
Análisis elemental	Calculado (C ₂₁ H ₂₇ NO ₃ S): C: 67.53; H: 7.29; N: 3.75 Encontrado: C: 67.68; H: 7.32; N: 3.67

4.5.10. (+)-(S₆,6'R, 7'S)-7'-fenil-6'-[(1R)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-8'-[(4-metilfenil)sulfinil]-6',7'-dihidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]-piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-3j-β



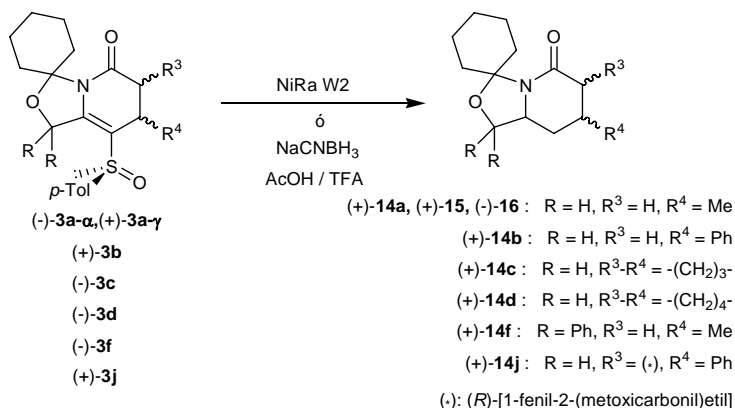
A partir del compuesto (+)-**1a** (145 mg, 0.5 mmol) y (*E*)-cinamato de metilo (242 mg, 1.5 mmol), utilizando 1 mL de *n*-BuLi (disolución 1.6 M en hexano) y siguiendo el procedimiento general. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añaden a la mezcla de reacción 0.5 mL de metanol y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en AcOEt y se filtra a través de una fina capa de celita. El filtrado se

concentra a presión reducida y el crudo se purifica por CL a media presión utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 4/1. Se obtiene una fracción mayoritaria de 473 mg como un sólido blanco que se caracteriza por sus datos espectroscópicos y difractométricos (Rayos X) como el compuesto (+)-**3j-β** (rendimiento 84 %).

[α]_D	+ 188.4 (c 0.4, CHCl ₃)
P.F.	163-166 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.4-6.3 (m, 14H, Ph), 5.25 (s, 2H, H7), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.37 (s ap., 1H, H4), 3.30 (ddd, 1H, ³ J=11.4, 9.2, 6.2 Hz, H14), 2.69 (subsistema ABX, 1H, ² J=15.8Hz, ³ J=9.2 Hz, H15), 2.67 (subsistema ABX, 1H, ² J=15.8Hz, ³ J=6.2Hz, H15'), 2.61 (d ap., 1H, ³ J= 11.4 Hz, H3), 2.5-2.3 (m, 2H, Chex), 2.18 (s, 3H, H22), 1.9-1.6 (m, 7H, Chex), 1.31 (m, 1H, Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	172.1 (C2), 167.1 (C16), 143.6, 141.6, 140.7, 140.5, 138.0 (C6, C18, C21, C23, C27), 129.6, 129.1, 129.0, 128.8, 127.8, 126.8, 126.5, 125.1 (C19, C20, C24, C25, C26, C28, C29, C30), 112.7 (C5), 99.7 (C8), 65.4 (C7), 58.2 (C3), 51.9 (C17), 42.3 (C14), 39.6 (C4), 39.5 (C15), 33.7, 32.3, 24.8, 23.3, 23.2 (Chex), 21.6 (C22).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	2935, 1740, 1689, 1373.
Análisis elemental	Calculado (C ₃₅ H ₃₇ NO ₅ S): C: 72.01; H: 6.39; N: 2.40 Encontrado: C: 72.09; H: 6.44; N: 2.29

4.6 SINTESIS DE 6',7',8',8a'-TETRAHIDROESPIRO[CICLO-HEXANO-1,3'-[1,3]OXAZOLO[3,4a]PIRIDIN]-5'-(1'H)-ONAS

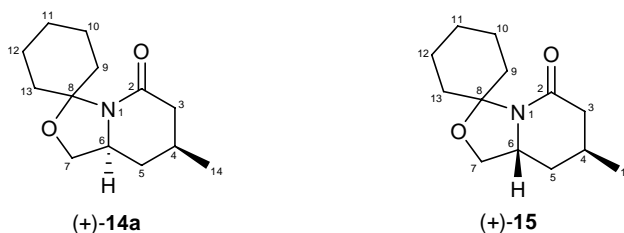
A partir de las 5-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-deshidropiperidin-2-onas **3a-3j** por reducción:



Hidrogenación con NiRa (Método general)

Sobre una disolución de 1.25 mmol de la 5-(*p*-tolilsulfinil)-5,6-deshidropiperidin-2-ona en 20 mL de etanol absoluto a ebullición se añaden 2,4 g (4 mL) de NiRa W2²¹¹ y la mezcla se mantiene a reflujo hasta que el producto intermedio de desulfuración se transforma netamente en el compuesto hidrogenado (la reacción se monitoriza por c.c.f.). A continuación, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y después se filtra sobre un lecho de celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El compuesto aislado tiene una pureza práctica del > 95 % (RMN).

4.6.1. Síntesis de (+)-(7'S,8'S)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14a y (-)-(7'S, 8'R)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-15



A partir de 779 mg (1.848 mmol) del compuestos (-)-3a-*α*, siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos y el producto crudo se cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/AcOEt : 4/1. Se separan dos fracciones de 470 mg y 14 mg, como sólidos blancos, que se identifican como dos epímeros (+)-14a y (+)-15, respectivamente, mediante los espectros de RMN de uno y otro compuesto (Rendimiento global *ca.* cuantitativo).

(+)-14a

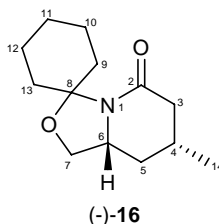
[α] _D	+ 24.0 (<i>c</i> 1.1, CHCl ₃)
P.F.	102-103°C
¹ H-RMN	4.04 (dd, 1H, ² J=8.3 Hz, ³ J=5.4 Hz, H7), 3.65 (dddd, 1H, (CDCl ₃ , 300 MHz) ³ J=11.1, 10.3, 5.4, 3.0 Hz, H6), 3.40 (dd, 1H, ² J=8.3 Hz, ³ J=10.3

	Hz, H7'), 2.60- 2.40 (m, 3H, H3, H9, H13), 2.00-1.87 (m, 3H, H3', H4, H5), 1.70-1.20 (m, 8H, Chex), 1.08-0.99 (m, 1H, H5'), 1.02 (d, 3H, $^3J=6.2$ Hz, H14).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	166.8 (C2), 95.9 (C8), 69.1 (C7), 57.4 (C6), 41.1 (C3), 34.3 (C9 o C13), 33.9 (C5), 30.9 (C9 o C13), 28.4 (C4), 24.5, 23.1, 23.0 (C10, C11, C12), 21.5 (C14).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1645.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C: 69.92; H: 9.48; N: 6.27 Encontrado: C: 69.94; H: 9.51; N: 6.23

(+)-**15**

$[\alpha]_D$	- 17.0 (<i>c</i> 1.0, CHCl_3)
P.F.	82-84 °C
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	4.10 (dd, 1H, $^2J=8.3$ Hz, $^3J=5.6$ Hz, H7), 3.79 (tt, 1H, $^3J=10.0$, 5.2 Hz, H6), 3.45 (dd, 1H, $^2J=8.3$ Hz, $^3J=9.9$ Hz, H7'), 2.56-2.42 (m, 3H, H3, H9, H13), 2.30-2.19 (m, 1H, H4 o H5), 2.07 (ddd, 1H, $^2J=16.8$ Hz, $^3J=4.4$ Hz, $^4J=0.9$ Hz, H3'), 1.77-1.42 (m, 9H, H5 o H4, Chex), 1.36-1.23 (m, 1H, H5'), 1.07 (d, 3H, $^3J=7.0$ Hz, H14).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	167.6 (C2), 95.9 (C8), 69.4 (C7), 52.8 (C6), 40.2 (C3), 34.2, 31.8, 31.0 (C5, C9, C13), 25.7 (C4), 24.5, 23.1, 22.9 (C10, C11, C12), 20.4 (C14).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	2932, 1628.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$): C: 69.92; H: 9.48; N: 6.27 Encontrado: C: 70.03; H: 9.55; N: 6.20

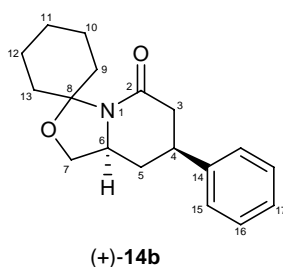
4.6.2 Síntesis de (-)-(7'R,8'R)-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (-)-16



A partir de 350 mg (0.973 mmol) del compuestos (+)-**3a-γ**, siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se obtienen 50 mg de un sólido céreo que se identifica como el compuesto (-)-**16** por sus datos de RMN (rendimiento 23 %).

[α]_D	-28.7 (c 1.1, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.05 (dd, 1H, ² J=8.3 Hz, ³ J=5.4 Hz, H7), 3.63 (dddd, 1H, ³ J=11.1, 10.3, 5.4, 3.0 Hz, H6), 3.41 (dd, 1H, ² J=8.3 Hz, ³ J=10.3 Hz, H7'), 2.56 (td, 1H, ² J= ³ J=13.4 Hz, ³ J=4.5 Hz, H9), 2.52-2.44 (m, 2H, H3, H13), 2.00-1.91 (m, 3H, H3', H4, H5), 1.72-1.24 (m, 8H, Chex), 1.13-0.96 (m, 1H, H5'), 1.03 (d, 3H, ³ J=5.8 Hz, H14).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	166.8 (C2), 96.0 (C8), 69.1 (C7), 57.4 (C6), 41.2 (C3), 34.3 (C9 o C13), 34.0 (C5), 31.0 (C13 o C9), 28.5 (C4), 24.6, 23.2, 23.0 (C10, C11, C12), 21.5 (C14).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	1645, 1439, 1410, 1322, 1204, 1105, 1042.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₂₁ NO ₂): C: 69.92; H: 9.48; N: 6.27
	Encontrado: C: 70.05; H: 9.54; N: 6.18

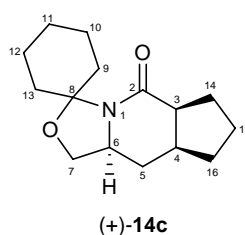
4.6.3. Síntesis de (+)-(7'S,8'S)-7'-fenil-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14b



A partir de 196 mg (0.465 mmol) del compuesto (+)-**3b**, siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos y, a continuación, se añaden hasta tres porciones de 8 mL (4.8 g) de NiRa W2 durante 1 hora adicional de calefacción, al comprobarse por c.c.f. que la conversión no se completa tras el primer periodo. Se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL usando una mezcla de hexano/AcOEt : 1/1 como eluyente. Se obtienen 105 mg de producto sólido blanco puro (rendimiento 79 %), que se identifica como el compuesto (+)-**14b** por sus datos espectroscópicos.

[α]_D	+13.9 (c 0.4, CHCl ₃)
P.F.	147-148 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 4.13 (dd, 1H, ² J=8.4 Hz, ³ J=5.4 Hz, H7), 3.83 (dddd, 1H, ³ J=10.8, 10.3, 5.4, 3.1 Hz, H6), 3.52 (dd, 1H, ² J=8.4, ³ J=10.3 Hz, H7'), 3.13 (tdd, 1H, ³ J=12.2, 6.2, 3.1, H4), 2.74 (ddd, 1H, ² J=17.9 Hz, ³ J=6.2 Hz, ⁴ J=1.5 Hz, H3), 2.62 (td, 1H, ³ J=13.0, 4.6 Hz, H9 o H13), 2.53 (td, 1H, ³ J=13.0, 4.3 Hz, H13 o H9), 2.47 (dd, 1H, ² J=17.9 Hz, ³ J=12.2 Hz, H3'), 2.20 (dtd, 1H, ² J=11.1 Hz, ³ J=3.1 Hz, ⁴ J=1.5 Hz, H5), 1.8-1.2 (m, 9H, H5', Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	166.3 (C2), 143.5 (C14), 128.8, 126.9, 126.4 (C15, C16, C17), 96.2 (C8), 69.1 (C7), 57.5 (C6), 40.7 (C3), 39.4 (C4), 34.4 (C5), 32.9, 31.0, 24.6, 23.2, 23.0 (C9, C10, C11, C12, C13).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	1647.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₈ H ₂₃ NO ₂): C: 75.76; H: 8.12; N: 4.91
	Encontrado: C: 75.79; H: 8.10; N: 4.92

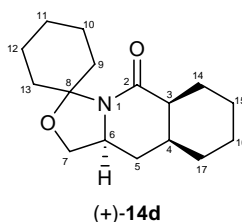
4.6.4. Síntesis de (+)-(5a'S,8a'S,9a'S)-1',5a',6',7',8',9',9a',10',10a'-octahidro-5'H-espiro[ciclohexano-1,3'-ciclopenta[d][1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'-ona, (+)-14c****



A partir de 460 mg (1.25 mmol) del compuesto (-)-**3c**, siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 20 minutos. Se obtienen 302 mg de un sólido blanco, que se identifica como el compuesto (+)-**14c** por sus datos espectroscópicos (rendimiento 97 %).

[α]_D	+ 42.0 (c 0.7, CHCl ₃)
P.F.	78-80 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.08 (dd, 1H, ² J=8.4 Hz, ³ J=5.9 Hz, H7), 3.69 (dddd, 1H, ³ J=11.3, 9.9, 5.9, 2.6 Hz, H6), 3.45 (dd, 1H, ² J=8.4 Hz, ³ J=9.9 Hz, H7'), 2.68 (c ap., 1H, ³ J=9.3 Hz, H3), 2.55 (td, 1H, ² J= ³ J=14.0 Hz, ³ J=4.3 Hz, H13), 2.50 (td, 1H, ² J= ³ J=13.3 Hz, ³ J=4.6 Hz, H9), 2.37 (dddt, 1H, ³ J=12.6, 9.2, 7.6, 5.6 Hz, H4), 2.09 (dddd, 1H, ² J=12.7, ³ J=9.3, 7.9, 4.3 Hz, H14), 1.98 (ddd, 1H, ² J=12.6 Hz, ³ J=5.6, 2.6 Hz, H5), 1.95 (dtd, 1H, ² J=12.7 Hz, ³ J=7.6, 5.1 Hz, H16), 1.84 (dtd, 1H, ² J=12.7 Hz, ³ J=9.3, 7.7, H14'), 1.75-1.43 (m, 9H, H9, H13, H10, H10', H11, H11', H12, H12', H15), 1.37 (dtd, 1H, ² J=12.7 Hz, ³ J=7.5, 5.6 Hz, H16'), 1.32-1.24 (m, 1H, H15'), 1.04 (td, 1H, ² J= ³ J=12.6 Hz, ³ J=11.3 Hz, H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	170.1 (C2), 95.6 (C8), 68.9 (C7), 57.0 (C6), 46.0 (C3), 37.3 (C4), 33.9, 33.4, 32.7, 31.0, 29.8 (C5, C9, C13, C14, C16), 24.5, 24.5, 23.1, 23.0 (C10, C11, C12, C15).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	2935, 2852, 1630, 1448, 1425, 1371, 1319, 1201, 1097, 1068, 1043, 804.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₅ H ₂₃ NO ₂): C: 72.25; H: 9.30; N: 5.62
	Encontrado: C: 72.31; H: 9.34; N: 5.59

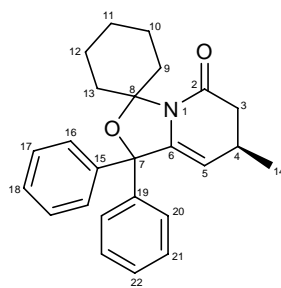
4.6.5. Síntesis de (+)-(5a'S, 9a'S, 10a'S)-5a',6',7',8',8a',9',9a'-octahidro-5'H-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4b]isoquinolin]-5'(1'H)-ona, (+)-14d****



A partir de 202 mg (0.52 mmol) del compuesto (-)-**3d**, siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se obtienen 127 mg de un producto único, de aspecto céreo blanco, que se identifica como el compuesto (+)-**14d** por sus datos espectroscópicos (rendimiento 95 %).

[α]_D	+ 32.6 (c 0.5, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.08 (dd, 1H, ² J=8.4 Hz, ³ J=5.5 Hz, H7), 3.69 (dddd, 1H, ³ J=11.1, 9.8, 5.5, 4.2 Hz, H6), 3.45 (dd, 1H, ² J=8.4 Hz, ³ J=9.8 Hz, H7'), 2.51 (td, 1H, ² J= ³ J=13.6 Hz, 4.2 Hz, H9), 2.46 (td, 1H, ² J= ³ J=12.9, 4.8 Hz, H13), 2.33 (dt, 1H, ³ J=10.0, 5.0 Hz, H3), 2.16 (tt ap., 1H, ³ J=10.0, 4.9 Hz, H4), 1.89-1.14 (m, 18H, H5, Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	170.6 (C2), 95.6 (C8), 69.5 (C7), 56.7 (C6), 43.4 (C3), 34.0 (Chex o C5), 32.7 (C4), 31.2, 31.0, 29.6, 26.8, 25.1, 24.6, 23.1, 23.0, 22.0 (Chex y/o C5).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	2930, 2847, 1435, 1418, 1320, 1090, 1069, 1039, 808.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₆ H ₂₅ NO ₂): C: 72.96; H: 9.57; N: 5.32 Encontrado: C: 73.08; H: 9.62; N: 5.30

4.6.6. Síntesis de (+)-(7'R)-1,1'-difenil-7'-metil-6',7'-dihidroespiro [ciclohexano-1,3' - [1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-**17**

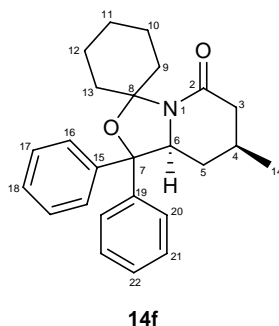


(+)-**17**

Sobre una disolución del compuesto (-)-**3f** (130 mg, 0.25 mmol) en etanol (2 mL) y benceno (1 mL) a 50°C se adicionan 2.0 mL (1.2 g) de NiRa W2 siguiendo el método general. Se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL utilizando una mezcla hexano/AcOEt : 4/1. El producto puro se obtiene como un sólido blanco, que se identifica como la enamina (+)-**17** (86 mg, rendimiento 91 %).

[α]_D	+ 82.8 (c 1.0, CHCl ₃)
P.F.	166-168 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.69-7.11 (m, 10H, Ph), 4.58 (d, 1H, ³ J=2.4 Hz, H5), 2.93 (td, 1H, ² J= ³ J=13.4 Hz, ³ J=3.7 Hz, H9), 2.82 (td, 1H, ² J= ³ J=13.4 Hz, ³ J=4.6 Hz, H13), 2.50 (m, 1H, H3), 2.34-2.11 (m, 2H, H3',H4), 2.06-1.22 (m, 8H, Chex), 0.77 (d, 3H, ³ J=5.5 Hz, H14).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	165.8 (C2), 144.6, 144.4, 140.9 (C Ph, C6), 128.5, 126.3, 126.0, 125.9, 125.6, 125.5 (CH Ph), 105.8 (C5), 97.4, 87.3 (C7, C8), 41.2 (C3), 35.0, 34.1 (C9, C13), 27.4 (C4), 24.9, 23.3, 23.2 (C10, C11, C12), 20.2 (C14).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	1678, 1448, 1340.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₅ H ₂₇ NO ₂): C: 80.40; H: 7.29; N: 3.75
	Encontrado: C: 80.45; H: 7.22; N: 3.79

4.6.7 Síntesis de (+)-(7'S,8a'S)-1,1'-difenil-7'-metil-6',7',8',8a'-tetrahidro-espiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4a]piridin]-5'(1'H)-ona, **14f**

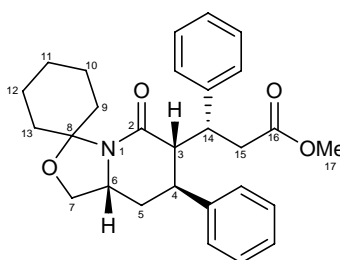


Sobre una disolución del compuesto (+)-**17** (70 mg, 0.19 mmol) en 4 mL de ácido acético glacial, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se adicionan 5 µL (0.065 mmol) de ácido trifluoroacético y 30 mg (0.48 mmol) de NaCNBH₃, y la mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 16 horas. A continuación, se hidroliza con una disolución de NaOH 3M hasta pH neutro, se extrae con DCM (3 x 10 mL) y después se lava con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. Se aísla un crudo de reacción que se purifica por CL usando una mezcla de tolueno/metanol : 40/1 como eluyente. Se obtienen 47 mg de una mezcla de dos compuestos (86/14) que se identifican con dos epímeros de la estructura **14f** (en el

C6), por sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN (rendimiento 67%). Esta mezcla se utiliza en sucesivas transformaciones ya que otros derivados podrían separarse por resolución cinética de los epímeros correspondientes.

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	7.54-7.49 (m, 2H, Ph), 7.43-7.22 (m, 8H, Ph), 4.41 (dd, 1H, $^3J=11.8$, 3.2 Hz, H6), 3.05 (td, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=5.0$ Hz, H9), 2.38 (ddd, 1H, $^2J=16.3$ Hz, $^3J=4.7$, $^4J=1.7$ Hz, H3), 2.10-1.26 (m, 13H, Chex, H3', H4, H5, H5'), 0.96 (d, 3H, $^3J=6.2$ Hz, H14).
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	167.8 (C2), 146.1, 143.0 (C Ph), 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2, 126.0 (CH Ph), 96.5 (C8), 86.2 (C7), 65.4 (C6), 41.2 (C3), 35.7, 34.4, 33.2 (C5 y/o Chex), 29.1 (C4), 25.1, 23.4, 22.9 (Chex y/o C5), 21.5 (C14).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1660, 1447, 1407, 1046, 1022, 742, 701.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_2$): C: 79.96; H: 7.78; N: 3.73 Encontrado: C: 80.01; H: 7.77; N: 3.65

4.6.8. Síntesis de (+)-(6'S,7'S,8a'R)-7'-fenil-6'-[(1R)-1-fenil-2-metoxicarbonil-etil]-6',7',8',8a'-tetrahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo-[3,4-a]piridin]-5'(1'H)-ona, (+)-14j



(+)-14j

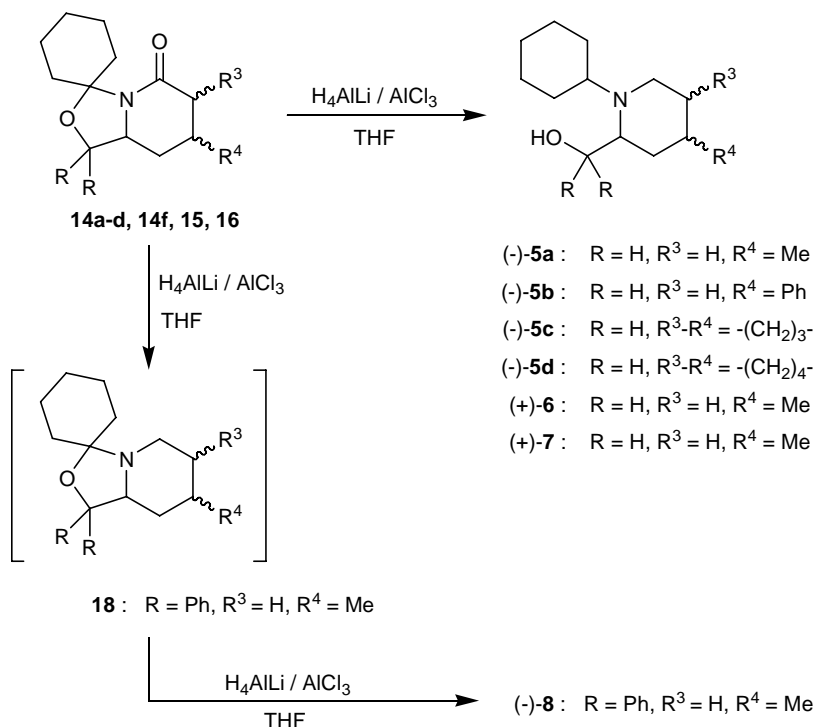
A partir del compuesto (+)-3j- β (100 mg, 0.171 mmol), siguiendo el método general. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos y, a continuación, se añaden hasta tres porciones de 5 mL (3.0 g) de NiRa W2 a lo largo de 90 minutos, tras comprobarse por c.c.f. que la conversión no es completa. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo con agitación durante 48 horas más. El crudo de reacción se purifica por CL usando una mezcla hexano/AcOEt : 1/1 como eluyente. Se obtienen 33 mg de

un producto céreo que se identifica mediante sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (+)-**14j** (rendimiento 43 %).

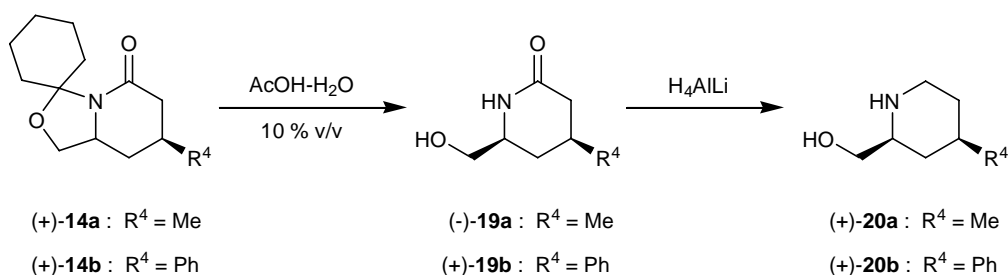
[α]_D	+ 64.7 (<i>c</i> 0.4, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz)	7.32-7.19 (m, 8H, Ph), 7.08-7.05 (m, 2H, Ph), 3.96 (dt, 1H, ³ J= 9.0, 6.4 Hz, H14), 3.78 (dd, 1H, ² J= 7.9 Hz, ³ J= 5.0 Hz, H7), 3.52 (s, 3H, H17), 3.32 (dddd, 1H, ³ J=11.9, 10.3, 5.0, 3.5 Hz, H6), 3.22 (dd, 1H, ² J= 7.9 Hz, ³ J= 10.3 Hz, H7'), 3.11 (td, 1H, ³ J=4.3, 1.0 Hz, H4), 3.04 (dd, 1H, ² J=16.0 Hz, ³ J=6.4 Hz, H15), 2.86 (dt, 1H, ³ J=6.4, 1.0 Hz, ⁴ J=1.0 Hz, H3), 2.84 (dd, 1H, ² J=16.0 Hz, ³ J=9.0 Hz, H15'), 2.68 (td, 1H, ² J= ³ J=13.3 Hz, ³ J=4.4 Hz, H9 o H13), 2.59 (td, 1H, ² J= ³ J=13.9 Hz, ³ J=4.2 Hz, H13 o H9), 1.75-1.45 (m, 9H, H5, Chex), 1.13 (ddd, 1H, ² J=12.9 Hz, ³ J=11.9, 4.3 Hz, H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 125 MHz)	172.4, 168.2 (C2, C16), 143.8, 141.2 (C Ph), 128.6, 128.6, 127.9, 127.2, 127.1, 126.7 (CH Ph), 96.3 (C8), 69.1 (C7), 52.5 (C6), 51.5 (C17), 50.0 (C3), 43.9 (C14), 39.1 (C4), 38.7 (C15), 33.8, 31.2 (C9, C13), 28.8 (C5), 24.7, 23.3, 22.9 (C10, C11, C12).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	1734, 1635, 1435, 756.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₈ H ₃₃ NO ₄): C: 75.14; H: 7.43; N: 3.13 Encontrado: C: 75.18; H: 7.51; N: 3.09

4.7. SÍNTESIS DE PIPERIDIN-2-ILMETANOLES A PARTIR DE 6',7',8',8a'-TETRAHIDROESPIRO[CICLOHEXANO-1,3'-[1,3]-OXAZOLO[3,4a]PIRIDIN]-5'(1'H)-ONAS

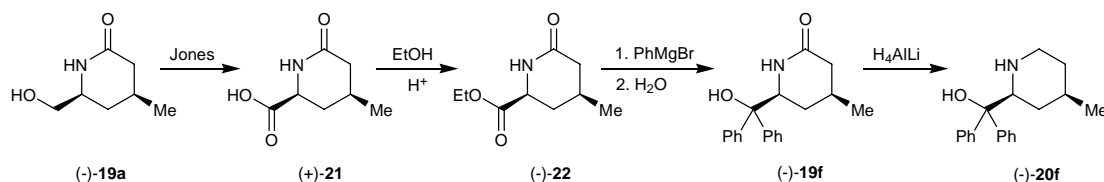
La síntesis de (1-ciclohexilpiperidin-2-il)metanoles 4 y 4,5-sustituídos se lleva a cabo mediante la reducción con $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ del amidoacetal (*método A*):



La síntesis de (piperidin-2-il)metanoles 4-sustituídos (+)-20a y (+)-20b requiere la hidrólisis del grupo acetálico y la reducción del grupo amida (*método B*):



La síntesis de (-)-20f se lleva a cabo a partir del amidoalcohol intermedio de la ruta anterior, por oxidación del alcohol a ácido carboxílico, esterificación y adición sucesiva de bromuro de fenilmagnesio y, por último, reducción del grupo amida:



Método A. Procedimiento general

Sobre una suspensión de LiAlH_4 (44 mg, 1.16 mmol) en 1.2 mL de THF anhidro, fría (0 °C) y agitada bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución de AlCl_3 (52 mg, 0.387 mmol) en 3 mL de THF anhidro y se continua la agitación de la mezcla durante 25 minutos hasta que alcanza la temperatura ambiente.

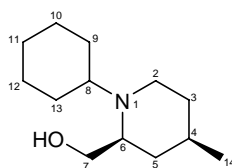
A continuación se enfría la suspensión a -78 °C y se añade el amidoacetal **14a-d**, **14f**, (+)-**15** ó (-)-**16** (0.425 mmol) disuelto en 3.6 mL de THF anhidro. Se mantiene la agitación a dicha temperatura durante 45 minutos y después se deja que la mezcla de reacción alcance 0 °C y se agita durante 35 minutos más. A continuación, se añade cuidadosamente HCl 1N hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno y la mezcla se extrae con $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$: 80/20. La fase orgánica se lava con NaOH 1M y después con una disolución saturada de NaCl , se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

Método B. Procedimiento general

Una disolución del amidoacetal (+)-**14a** ó (+)-**14b** (oxazolidina, 0.456 mmol) en 15 mL de AcOH al 10 % (v/v) se calienta a reflujo durante toda la noche. A continuación, se enfría a 0 °C y se añade cuidadosamente una disolución saturada de NaHCO_3 hasta pH neutro. La mezcla se extrae con $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$: 80/20 (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida para dar el amidoalcohol correspondiente.

Sobre una suspensión de LiAlH_4 (35 mg, 0.922 mmol) en 1 mL de THF anhidro a -78 °C, bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota una disolución del amidoalcohol (0.18 mmol) en THF (1.5 mL). La mezcla se agita durante 15 minutos a dicha temperatura y 16 horas más a temperatura ambiente. Después se enfría a 0 °C, se añade una disolución saturada de Na_2SO_4 , y se extrae con una mezcla $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$: 80/20 (3 x 5 mL). Se reúnen los extractos y se secan sobre MgSO_4 anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida.

4.7.1. Síntesis de (-)-[(2*S*,4*R*)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (-)-5a

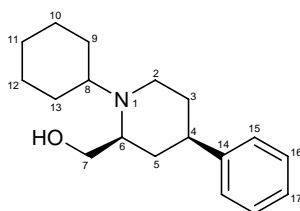


(-)-5a

A partir del compuesto (+)-**14a** (95 mg, 0.425 mmol) en 3.6 mL de THF anhidro, LiAlH_4 (44 mg, 1.16 mmol) suspendido en 1.2 mL de THF y AlCl_3 (52 mg, 0.387 mmol) en 3 mL de THF anhidro, siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 63 mg de un producto puro como un sólido blanco que se identifica por sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (-)-**5a** (rendimiento 70 %).

[α]_D	-27.8 (<i>c</i> 0.6, CHCl_3)
P.F.	151-153 °C
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	4.10-3.29 (sa, 1H, OH), 3.92 (ddd, 1H, $^2J=11.5$ Hz, $^3J=5.4$ Hz, $^4J=3.2$ Hz, H7), 3.55 (d ap., 1H, $^2J=11.5$ Hz, H7'), 3.19-3.11 (m, 1H, H8), 3.14 (dt, 1H, $^2J=11.8$ Hz, $^3J=3.3$ Hz, H2), 2.78 (dc, 1H, $^3J=11.4$, 3.2 Hz, H6), 2.39 (td, 1H, $^2J=11.8$ Hz, $^3J=2.6$ Hz, H2'), 1.94 (d, 1H, $^2J=11.4$ Hz, H9), 1.86-1.79 (m, 2H, H13, Chex), 1.70-1.56 (m, 4H, H3, H5, H5', Chex), 1.55-1.16 (m, 7H, H3', H4, H9', Chex), 1.14-1.03 (m, 1H, Chex), 0.95 (d, 3H, $^3J=6.3$ Hz, H14).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	62.4 (C7), 59.1 (C6), 58.0 (C8), 45.4 (C2), 37.4 (C5), 33.2 (C3), 31.0 (C9 o C13), 30.6 (C4), 26.2, 26.1, 25.6, 24.03 (C10, C11, C12, C13 o C9), 21.7 (C14).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3256, 2932, 1452, 1101.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₂₅ NO): C: 73.88; H: 11.92; N: 6.63 Encontrado: C: 73.97; H: 12.00; N: 6.56

4.7.2. Síntesis de (-)-[(2*S*,4*R*)-1-ciclohexil-4-fenilpiperidin-2-il]metanol, (-)-**5b**

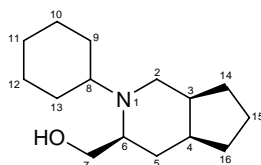


(-)-**5b**

A partir del compuesto (+)-**14b** (42 mg, 0.147 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro, LiAlH_4 (16 mg, 0.421 mmol) suspendido en 1.0 mL de THF y AlCl_3 (18 mg, 0.134 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro, siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 40 mg de un producto puro como un sólido blanco que se identifica por sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (-)-**5b** (rendimiento *ca.* cuantitativo).

[α]_D	- 10.9 (<i>c</i> 0.67, CH_2Cl_2)
P.F.	142-144 °C
^1H-RMN (CDCl_3 , 500 MHz)	7.34-7.19 (m, 5H, Ph), 4.02 (subsistema ABX, 1H, $^2J=12.8$ Hz, $^3J=2.7$ Hz, H7), 3.99 (subsistema ABMX, $^2J=12.8$ Hz, $^4J=3.0$ Hz, $^3J=1.2$ Hz, H7'), 3.78-3.64 (m, 1H, H8), 3.58 (dt, 1H, $^2J=12.2$ Hz, $^3J=2.9$ Hz, H2), 3.12 (ddd ap., 1H, $^3J=12.4$, 2.7, 1.2 Hz, H6), 2.76 (td, 1H, $^2J=^3J=12.2$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, H2'), 2.62 (c ap., 1H, $^2J=^3J=12.4$ Hz, H5), 2.45 (d ap., 1H, $^3J=10.2$ Hz, H4), 2.05-1.33 (m, 13H, H3, H5', Chex).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 125 MHz)	145.3 (C14), 128.5, 126.8, 126.4 (C15, C16, C17), 62.5 (C7), 59.1, 57.9 (C6, C8), 45.6 (C2), 42.2 (C4), 36.7, 31.2, 29.7, 26.4, 26.2, 25.7, 24.0 (C3, C5, C9, C10, C11, C12, C13).
IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3223, 2854, 1261, 1097, 1022, 804.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}$): C: 79.07; H: 9.95; N: 5.12 Encontrado: C: 79.02; H: 9.99; N: 5.10

4.7.3. Síntesis de (-)-[(3*S*,4*aS*,7*aS*)-2-ciclohexiloctahidro-1*H*-ciclopenta[*c*]-piridin-3-il]metanol, (-)-5c

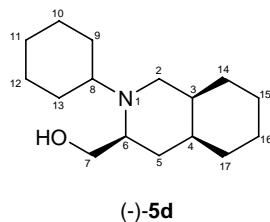


(-)-5c

A partir del compuesto (+)-14c (54 mg, 0.217 mmol) en 2 mL de THF anhidro, LiAlH₄ (23 mg, 0.606 mmol) en THF (1.5 mL) y AlCl₃ (27 mg, 0.202 mmol) en 2.2 mL de THF, siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 33 mg de producto puro como un aceite incoloro (rendimiento 65 %) que se caracteriza por sus datos espectroscópicos como el compuesto (-)-5c.

[α] _D	-25.3 (c 1.3, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	4.95 (s, 1H, OH), 3.73 (dd, 1H, ² J=11.4 Hz, ³ J=3.8 Hz, H7), 3.41 (dd, 1H, ² J=11.4 Hz, ³ J=3.8 Hz, H7'), 2.97 (dd, 1H, ² J=13.6 Hz, ³ J=4.9 Hz, H2), 2.87 (dc, 1H, ³ J=11.0 Hz, 3.8 Hz, H6), 2.73-2.60 (m, 1H, H8), 2.66 (dd, 1H, ² J=13.6, ³ J=9.5 Hz, H2'), 2.19-1.97 (m, 2H, H3, H4), 1.95-1.08 (m, 18H, Chex, ciclopentano).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	62.9 (C7), 60.8 (C8), 58.7 (C6), 45.6 (C2), 35.6 (C3), 35.4 (C4), 33.4, 31.4, 29.9, 29.7, 28.0, 25.9, 25.7, 25.7, 24.3 (C5, Chex, Cp).
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	3281, 1084, 802.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₅ H ₂₇ NO): C: 75.90; H: 11.46; N: 5.90 Encontrado: C: 75.88; H: 11.52; N: 5.91

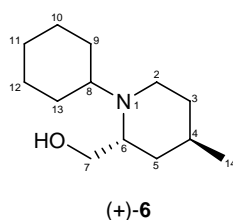
4.7.4. Síntesis de (-)-[(3*S*,4*aS*,8*aS*)-2-ciclohexildecahidroisoquinolin-3-il]-metanol, (-)-5d



A partir del compuesto (+)-**14d** (124 mg, 0.47 mmol) en 3.6 mL de THF anhidro, LiAlH₄ (49 mg, 1.28 mmol) suspendido en 1.3 mL de THF y AlCl₃ (58 mg, 0.42 mmol) en THF (3.5 mL), siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 120 mg de un producto puro, aceite incoloro, que se identifica por sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (-)-**5d** (rendimiento 96 %).

[α]_D	- 25.6 (c 0.6, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	6.57 (dd, 1H, ² J=10.8 Hz, ³ J=3.3 Hz, H7), 5.57 (d ap., 1H, ² J=10.8 Hz, H7'), 2.91-2.75 (m, 1H, H8), 2.79 (d ap., 1H, ² J=11.5 Hz, H2), 2.66-2.61 (m, 1H, H6), 2.45 (dd, 1H, ² J=11.5 Hz, ³ J=2.9 Hz, H2'), 2.15 (c, 1H, ² J= ³ J=12.6 Hz, H5), 1.87-1.56 (m, 8H, H3, H4, Chex), 1.54-1.03 (m, 13H, H5', Chex).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	62.7 (C7), 58.3 (C6), 56.8 (C8), 50.6 (C2), 35.8 (C3), 33.8 (C4), 32.0, 31.2 (Chex), 29.2 (C5), 26.6, 26.4, 26.3, 26.0, 25.3, 23.9, 20.5 (Chex).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3299, 1452, 1068, 736.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₆ H ₂₉ NO): C: 76.44; H: 11.63; N: 5.57 Encontrado: C: 76.49; H: 11.64; N: 5.57

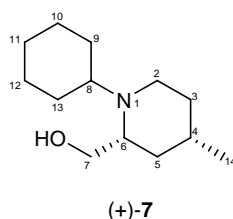
4.7.5. Síntesis de (+)-[(2*R*,4*R*)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-6



A partir del compuesto (+)-**15** (47 mg, 0.21 mmol) en 1.8 mL de THF anhidro, LiAlH₄ (22 mg, 0.58 mmol) suspendido en 0.6 mL de THF y AlCl₃ (26 mg, 0.195 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro, siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 34 mg de un producto puro como un sólido céreo que se identifica por sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (+)-**6** (rendimiento 77 %).

[α] _D	+ 13.8 (c 0.195, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 500 MHz)	3.68 (t, 1H, ² J= ³ J=10.3 Hz, H7), 3.37 (dd, 1H, ² J=10.3 Hz, ³ J=5.2 Hz, H7'), 3.19-3.12 (m, 1H, H6), 2.92 (dt, 1H, ² J=14.5, ³ J=3.8 Hz, H2), 2.82 (ddd, 1H, ² J=14.5, ³ J=11.8, 2.6 Hz, H2'), 2.76-2.68 (m, 1H, H8), 1.97-1.88 (m, 2H, Chex), 1.84-1.76 (m, 2H, Chex), 1.70-1.58 (m, 2H, H4, Chex), 1.49-1.43 (m, 2H, H3, H5), 1.37-1.21 (m, 4H, H5, Chex), 1.17-1.10 (m, 3H, H3', Chex), 0.89 (d, 3H, ³ J=6.6 Hz, H14).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 125 MHz)	60.2 (C6), 59.6 (C7), 55.6 (C8), 41.9 (C2), 32.3 (C5), 31.2 (C9), 31.0 (C3), 26.1 (C4), 25.8, 25.8, 25.7, 25.7 (C10, C11, C12, C13), 22.2 (C14).
IR (KBr) ν(cm ⁻¹)	3385, 2930, 1456
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₂₅ NO): C: 73.88; H: 11.92; N: 6.63 Encontrado: C: 73.96; H: 11.94; N: 6.58

4.7.6. Síntesis de (+)-[(2R,4S)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-**7**

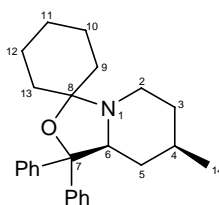


A partir del compuesto (-)-**16** (37 mg, 0.166 mmol) en 1.8 mL de THF anhidro, LiAlH₄ (18 mg, 0.474 mmol) suspendido en 1.2 mL de THF y AlCl₃ (21 mg, 0.157 mmol) en 1.2 mL de THF anhidro, siguiendo el procedimiento general (método A). Se obtienen 25 mg de un producto puro, sólido céreo, que se identifica por sus datos espectroscópicos de RMN como el compuesto (+)-**7** (rendimiento 71 %).

$[\alpha]_D$	+ 19.7 (c 0.6, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	3.92 (dd, 1H, ² J=11.1 Hz, ³ J=3.4 Hz, H7), 3.41 (d ap., 1H, ² J=11.1 Hz, H7'), 3.04 (dt, 1H, ² J=11.3 Hz, ³ J=3.4 Hz, H2), 2.95 (t, 1H, ³ J=11.0 Hz, H8), 2.67 (d ap., 1H, ³ J=10.4 Hz, H6), 2.32 (td, 1H, ² J=11.3, ³ J=2.3 Hz, H2'), 1.85-1.73 (m, 4H, H9, H13, Chex), 1.70-1.60 (m, 3H, H3, H5, Chex), 1.56-1.47 (m, 2H, H5', H9'), 1.45-1.39 (m, 1H, H4), 1.38-1.33 (m, 1H, Chex), 1.29-1.16 (m, 3H, H3', H13', Chex), 1.14-1.04 (m, 1H, Chex), 0.93 (d, 3H, ³ J=6.3 Hz, H14).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	62.7 (C7), 58.1 (C6), 57.3 (C8), 45.1 (C2), 38.0 (C5), 34.0 (C3), 31.7 (C9), 30.8 (C4), 26.6, 26.4, 25.9 (C10, C11, C12), 24.0 (C13), 22.0 (C14).
Análisis elemental	Calculado (C ₁₃ H ₂₅ NO): C: 73.88; H: 11.92; N: 6.63
	Encontrado: C: 73.99; H: 11.96; N: 6.52

4.7.7. Síntesis de (-)-(2S,4R)-difenil-(1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il)-metanol, (-)-8

4.7.7a. Reducción del amidoacetal **14f**. Síntesis de (7'R,8a'S)-1',1'-difenil-7'-metilhexahidroespiro[ciclohexano-1,3'-[1,3]oxazolo[3,4-a]piridina], **18**.

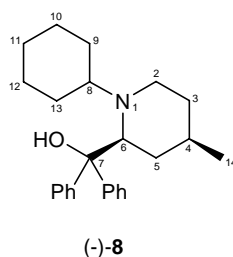


18

A partir del compuesto **14f** (47 mg, 0.125 mmol) en 1.5 mL de THF anhidro, LiAlH₄ (10 mg, 0.263 mmol) suspendido en 0.5 mL de THF anhidro y AlCl₃ (12 mg, 0.09 mmol) en 1 mL de THF anhidro, siguiendo el procedimiento general (método A). Se aíslan 38 mg de un producto mayoritario por RMN que fue caracterizado como el compuesto **18** (rendimiento 84 %). Este compuesto se utilizó para la siguiente transformación sin purificación previa.

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.51-7.43 (m, 2H, Ph), 7.31-7.05 (m, 8H, Ph), 3.31 (dd, 1H, ³ J=11.3, 2.0 Hz, H6), 2.87 (ddd, 1H, ² J=10.4 Hz, ³ J=4.2, 2.4 Hz, H2), 2.21 (ddd, 1H, ² J=10.4 Hz, ³ J=12.1, 2.8 Hz, H2'), 1.91-1.29 (m, 10H, Chex, H3, H5), 1.26-1.09 (m, 4H, Chex, H3', H4), 0.79 (d, 3H, ³ J=6.4 Hz, H14), 0.36 (c ap., 1H, ² J= ³ J=11.3 Hz, H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	147.8, 144.7 (C Ph), 127.6, 127.6, 127.2, 126.6, 126.4, 126.3 (CH Ph), 94.9 (C8), 85.9 (C7), 68.5 (C6), 45.6 (C2), 38.3 (C5), 35.2 (Chex), 33.7 (C3), 31.6 (C4), 28.1, 26.0, 23.8, 22.7 (Chex), 22.0 (C14).

4.7.7b. Reducción del acetal intermedio **18**. Síntesis de (-)-[(2*S*,4*R*)-1-ciclohexil-4-metilpiperidin-2-il](difenil)metanol, (-)-**8**.



A partir de **18** (38 mg, 0.105 mmol), LiAlH₄ (13 mg, 0.342 mmol) en THF anhidro (0.7 mL) y AlCl₃ (16 mg, 0.12 mmol) en THF anhidro (1.2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 16 horas a temperatura ambiente procediendo según el método A. Se obtienen 22 mg de un producto, como un sólido céreo, que se identifica como el compuesto (-)-**8** por sus datos espectroscópicos (rendimiento 58 %).

[α]_D	- 25.1 (c 0.4, CH ₂ Cl ₂)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.75-7.69 (m, 2H, Ph), 7.55-7.49 (m, 2H, Ph), 7.32-7.05 (m, 6H, Ph), 3.74 (dd, 1H, ³ J=11.4, 3.8 Hz, H6), 3.65 (t, 1H, ³ J=6.6 Hz, H8), 2.93 (dt, 1H, ² J=11.7 Hz, ³ J=4.2 Hz, H2), 2.48 (dt, 1H, ² J=11.7 Hz, ³ J=3.2 Hz, H2'), 2.40 (dt ap., 1H, ² J=11.1 Hz, ³ J=3.4 Hz, H9), 1.65-0.78 (m, 14H, H3, H3', H4, H5, H5', Chex), 0.75 (d, 3H, ³ J=6.4 Hz, H14).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	150.4, 147.0 (C Ph), 128.1, 127.7, 126.5, 125.8, 125.6, 124.4 (CH Ph), 77.3 (C7), 61.9, 57.5 (C6, C8), 44.5 (C2), 37.3, 33.8,

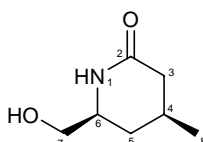
32.3 (C3 y/o C5 y/o Chex), 30.4 (C4), 26.5, 26.0, 25.4, 25.2 (C3 y/o C5 y/o Chex), 22.4 (C14).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3257, 1450, 1033, 702.

Análisis elemental Calculado (C₂₅H₃₃NO): C: 82.60; H: 9.15 N: 3.85
Encontrado: C: 82.67; H: 9.18; N: 3.86

4.7.8. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*S*)-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-20a

4.7.8a. Hidrólisis del acetal (+)-14a. Síntesis de (-)-(4*S*,6*S*)-6-(hidroximetil)-4-metilpiperidin-2-ona, (-)-19a.



(-)-19a

A partir del compuesto (+)-14a (484 mg, 2.17 mmol) y AcOH al 10 % (80 mL), siguiendo el método B. Se aíslan 310 mg de un producto sólido blanco que se identifica como el compuesto (-)-19a por sus datos espectroscópicos (rendimiento *ca.* cuantitativo).

[α]_D -10.6 (*c* 0.35, CHCl₃)

P.F. 90-91 °C

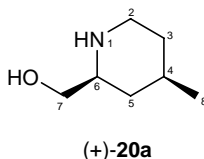
¹H-RMN 7.43 (s, 1H, NH), 4.20 (s, 1H, OH), 3.69 (dd, 1H, ²*J*=11.1 Hz, (CDCl₃, 500 MHz) ³*J*=3.2 Hz, H7), 3.56 (ddt, 1H, ³*J*=12.2, 8.2, 3.2 Hz, H6), 3.40 (dd, 1H, ²*J*=11.1 Hz, ³*J*=8.2 Hz, H7'), 2.44 (ddd, 1H, ²*J*=16.9 Hz, ³*J*=4.1, ⁴*J*=2.3 Hz, H3), 2.0-1.92 (m, 1H, H4), 1.88 (dd, 1H, ²*J*=16.9 Hz, ³*J*=12.0 Hz, H3'), 1.79-1.74 (m, 1H, H5), 1.04 (c, 1H, ²*J*=³*J*=12.2 Hz, H5'), 1.02 (d, 3H, ³*J*=6.4 Hz, H8).

¹³C-RMN 173.4 (C2), 66.0 (C7), 54.9 (C6), 39.4 (C3), 32.8 (C5), 27.0 (C4), (CDCl₃, 125 MHz) 21.4 (C8).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3300, 1643, 1456, 1063.

Análisis elemental Calculado (C₇H₁₃NO₂): C: 58.72; H: 9.15; N: 9.78
Encontrado: C: 58.78; H: 9.11; N: 9.82

4.7.8b. Reducción del amidoalcohol (-)-**19a**. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*R*)-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (+)-**20a**.

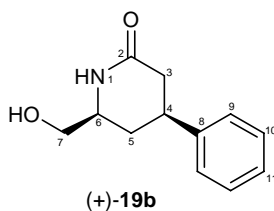


El compuesto (-)-**19a** (79 mg, 0.589 mmol) se reduce con LiAlH₄ (179 mg, 4.71 mmol) en las condiciones indicadas en el procedimiento general (método B). Se aíslan 70 mg de un producto puro, aceite incoloro, que se identifica como el compuesto (+)-**20a** (rendimiento 97 %).

[α] _D	+ 7.0 (<i>c</i> 1.0, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	3.63-3.57 (Sancho, 2H, OH, NH), 3.61 (dd, 1H, ² <i>J</i> =11.0 Hz, ³ <i>J</i> =3.4 Hz, H7), 3.43 (dd, 1H, ² <i>J</i> =11.0 Hz, ³ <i>J</i> =7.8 Hz, H7'), 3.14 (ddd, 1H, ² <i>J</i> =12.4 Hz, ³ <i>J</i> =4.1, 2.3 Hz, H2), 2.70 (dddd, 1H, ³ <i>J</i> =11.0, 7.8, 3.4, 2.5 Hz, H6), 2.64 (td, 1H, ² <i>J</i> =12.4 Hz, ³ <i>J</i> =12.4, 2.8 Hz, H2'), 1.68-1.61 (m, 1H, H3), 1.58-1.46 (m, 2H, H4, H5), 1.15-1.05 (m, 1H, H3'), 0.93 (d, 3H, ³ <i>J</i> =6.4 Hz, H8), 1.9-0.82 (m, 1H, H5').
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	66.0 (C7), 58.0 (C6), 45.9 (C2), 36.7 (C5), 34.4 (C3), 30.8 (C4), 22.4 (C8).
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	3342, 1454, 1053, 734.
Análisis elemental	Calculado (C ₇ H ₁₅ NO): C: 65.07; H: 11.70; N: 10.84 Encontrado: C: 65.15; H: 11.78; N: 10.78

4.7.9. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*R*)-4-fenilpiperidin-2-il]metanol, (+)-**20b**

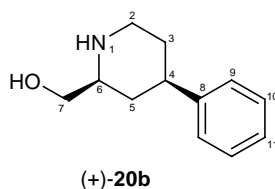
4.7.9a. Hidrólisis del acetal (+)-**14b**. Síntesis de (+)-[(4*S*,6*S*)-6-(hidroximetil)-4-fenilpiperidin-2-ona, (+)-**19b**.



A partir del compuesto (+)-**14b** (130 mg, 0.456 mmol) y AcOH al 10 % (15 mL), siguiendo el método B. Se aíslan 82 mg de un aceite pardo que se identifica como el compuesto (+)-**19b** por sus datos espectroscópicos (rendimiento 87 %).

$[\alpha]_D$	+ 79.9 (<i>c</i> 0.11, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.60 (s, 1H, NH), 7.38-7.17 (m, 5H, Ph), 4.35 (s, 1H, OH), 3.80-3.64 (m, 2H, H4, H7), 3.50 (td ap., 1H, ³ <i>J</i> =9.6, 2.4 Hz, H6), 3.09 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =11.5 Hz, H7'), 2.67 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =13.8 Hz, H3), 2.40 (dd, 1H, ² <i>J</i> =13.8 Hz, ³ <i>J</i> =6.1 Hz, H3'), 2.00 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =12.0 Hz, H5), 1.60 (c, 1H, ² <i>J</i> = ³ <i>J</i> =12.0 Hz, H5').
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	173.0 (C2), 143.2 (C8), 128.8, 126.9, 126.4 (C9, C10, C11), 65.9 (C7), 55.0 (C6), 39.0 (C3), 37.8 (C4), 31.8 (C5).
IR (ATR) ν (cm ⁻¹)	3319, 1641, 1059, 761.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₂ H ₁₅ NO ₂): C: 70.22; H: 7.37; N: 6.82 Encontrado: C: 70.24; H: 7.31; N: 6.88

4.7.9b. Reducción del amidoalcohol (+)-**19b**. Síntesis de (+)-[(2*S*,4*R*)-4-fenilpiperidin-2-il]metanol, (+)-**20b**.



El compuesto (+)-**19b** (37 mg, 0.18 mmol) se reduce con LiAlH₄ (35 mg, 0.922 mmol) en las condiciones indicadas en el procedimiento general (método B). Se aíslan 30 mg de un producto puro como un aceite viscoso que se identifica como el compuesto (+)-**20b** (rendimiento 87 %).

$[\alpha]_D$	+ 3.8 (<i>c</i> 0.7, CHCl ₃)
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.35-7.18 (m, 5H, Ph), 4.47 (s, 2H, NH, OH), 3.76 (dd, 1H, ² <i>J</i> =11.3 Hz, ³ <i>J</i> =3.0 Hz, H7), 3.64 (dd, 1H, ² <i>J</i> =11.3 Hz, ³ <i>J</i> =7.6 Hz, H7'), 3.42 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =11.4 Hz, H2), 3.08-2.96 (m, 1H,

H6), 2.89 (t ap., 1H, $^2J=^3J=11.4$ Hz, H2'), 2.72 (tt, 1H, $^3J=12.0$, 3.6 Hz, H4), 1.96-1.76 (m, 3H, H3, H3', H5), 1.58 (c, 1H, $^2J=^3J=12.0$ Hz, H5').

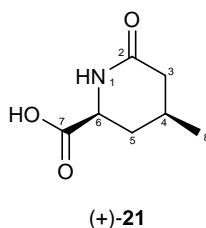
^{13}C -RMN 145.8 (C8), 128.4, 126.7, 126.3 (C9, C10, C11), 66.0 (C7), 58.2 (CDCl₃, 75 MHz) (C6), 46.2 (C2), 42.2 (C4), 35.6 (C5), 33.4 (C3).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3310, 1558, 758.

Análisis elemental Calculado (C₁₂H₁₇NO): C: 75.35; H: 8.96; N: 7.32
Encontrado: C: 75.31; H: 8.90; N: 7.30

4.7.10 Síntesis de (-)-[(2*S*,4*R*)- difenil-4-metilpiperidin-2-il]metanol, (-)-20*f*

4.7.10*a*. Oxidación del amidoalcohol (-)-**19a**. Síntesis de ácido (+)-(2*S*,4*S*)-4-metil-6-oxopiperidin-2-carboxílico, (+)-**21**.

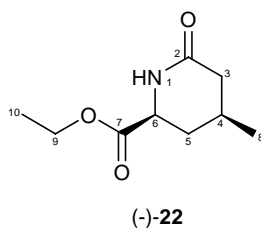


Una disolución del alcohol (-)-**19a** (228 mg, 1.592 mmol) en 10 mL de acetona seca se enfría a 0 °C y sobre ella se adicionan gota a gota 1.8 mL de reactivo de Jones (1.5 equivalentes)²¹⁷. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a 0 °C, se deja que alcance la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 16 horas más. Al cabo de este tiempo, se añaden 0.4 mL de *i*-PrOH y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente, se añaden 10 mL de agua y la mezcla de reacción se extrae en continuo con una mezcla CHCl₃/*i*-PrOH : 80/20. El extracto orgánico se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 217 mg de un producto puro como un aceite incoloro que se identifica como el ácido (+)-**21** por sus datos espectroscópicos (rendimiento 87 %).

²¹⁷ Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* **1946**, 39

[α]_D	+ 13.5 (<i>c</i> 0.45, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	11.62 (s, 1H, OH), 8.73 (s, 1H, NH), 4.10 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =11.9, 3.5 Hz, H6), 2.56-2.26 (m, 2H, H3, H3'), 2.10-1.79 (m, 2H, H4, H5), 1.48-1.19 (m, 1H, H5'), 1.06 (d, 3H, ³ <i>J</i> =6.0 Hz, H8).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	174.4, 174.1 (C2, C7), 54.8 (C6), 38.6 (C3), 33.7 (C5), 27.7 (C4), 21.3 (C8).
IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	3277, 1718, 1628, 1232.
Análisis elemental	Calculado (C ₇ H ₁₁ NO ₃): C: 53.49; H: 7.05; N: 8.91 Encontrado: C: 53.59; H: 7.09; N: 8.84

4.7.10b. Esterificación del amidoácido. Síntesis de (-)-(2*S*,4*S*)-4-metil-6-oxopiperidin-2-carboxilato de etilo, (-)-**22**

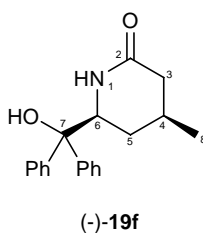


Sobre una disolución del ácido (+)-**21** (217 mg, 1.381 mmol) en etanol anhidro (10 mL), a 0 °C, se añaden lentamente 280 μ L (1.933 mmol) de SOCl₂. A continuación, se eleva la temperatura hasta 25 °C y se agita durante 2 horas. Después se elimina el exceso de reactivos a presión reducida y la mezcla de reacción se disuelve en 15 mL de AcOEt, se lava sucesivamente con una disolución de NaHCO₃ (2 x 15 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por CL sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo y etanol como eluyentes. Se obtienen así 211 mg de un compuesto puro, en forma de aceite, cuyos datos espectroscópicos confirman la estructura de (-)-**22** (rendimiento 83%).

[α]_D	- 38.7 (<i>c</i> 1.0, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	6.54 (s, 1H, NH), 4.19 (sistema ABX ₃ , 1H, ² <i>J</i> =10.8 Hz, ³ <i>J</i> =7.2 Hz, H9), 4.17 (sistema ABX ₃ , 1H, ² <i>J</i> =10.8 Hz, ³ <i>J</i> =7.2 Hz, H9'), 4.04 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =11.6, 4.5 Hz, H6), 2.41 (ddd, 1H, ² <i>J</i> =17.0 Hz, ³ <i>J</i> =4.5 Hz, ⁴ <i>J</i> =2.1 Hz, H3), 2.21 (dddd, 1H, ² <i>J</i> =13.1 Hz, ³ <i>J</i> =4.5,

	2.9 Hz, $^4J=1.1$ Hz, H5), 2.00-1.91 (m, 1H, H4), 1.88 (dd, 1H, $^2J=17.0$ Hz, $^3J=11.8$ Hz, H3'), 1.33 (dt, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=11.6$ Hz, H5'), 1.25 (t, 3H, $^3J=7.2$ Hz, H10), 1.01 (d, 3H, $^3J=6.4$ Hz, H8).
^{13}C -RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.2, 170.6 (C2, C7), 61.6 (C9), 54.4 (C6), 39.2 (C3), 33.5 (C5), 27.5 (C4), 21.1 (C8), 14.0 (C10).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3228, 1693, 1279, 1259.
Análisis elemental	Calculado (C ₉ H ₁₅ NO ₃): C: 58.36; H: 8.16; N: 7.56 Encontrado: C: 58.29; H: 8.07; N: 7.62

4.7.10c. Alquilación nucleófila del amidoester (-)-**22**. Síntesis de (-)-(4*S*,6*S*)-6-[hidroxi(difenil)metil]-4-metilpiperidin-2-ona, (-)-**19f**.

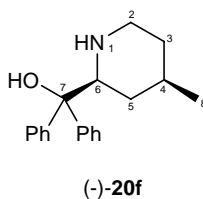


Sobre una disolución 3.0 M de PhMgBr en éter etílico (0.8 mL, 2.4 mmol) a 0 °C, agitada bajo atmósfera de argón, se adicionan lentamente 2 mL de una disolución del compuesto (-)-**22** (68 mg, 0.367 mmol) en éter etílico y se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente. Se continúa la agitación durante 2 horas más a dicha temperatura y después se enfría a 0 °C, se diluye con 50 mL de éter etílico y se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (50 mL). La fase etérea se lava con una disolución saturada de NaCl (2 x 25 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purifica por CL sobre gel de sílice utilizando AcOEt y AcOEt/EtOH: 10/1 en gradiente, como eluyentes. Se obtienen 55 mg de un sólido blanco cuyos datos espectroscópicos son consistentes con la estructura del compuesto (-)-**19f** (rendimiento 72 %).

$[\alpha]_{\text{D}}$	- 90.8 (<i>c</i> 0.5, CHCl ₃)
P.F.	231-232 °C

¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.60-7.18 (m, 10H, Ph), 5.67 (s, 1H, NH), 4.50 (dd, 1H, ³ J=9.7, 5.9 Hz, H6), 2.95 (s, 1H, OH), 2.42 (d ap., 1H, ² J=12.4Hz, H3), 1.98-1.83 (m, 2H, H3', H4), 1.49-1.37 (m, 2H, H5), 0.95 (d, 3H, ³ J=5.9 Hz, H8).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	173.9 (C2), 143.9, 142.5 (C Ph), 129.2, 128.3, 127.9, 127.0, 125.8, 125.3 (CH Ph), 78.4 (C7), 59.0 (C6), 39.8 (C3), 30.8 (C5), 27.2 (C4), 21.4 (C8).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3396, 3057, 1668, 1450.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₉ H ₂₁ NO ₂): C: 77.26; H: 7.17; N: 4.74 Encontrado: C: 77.19; H: 7.23; N: 4.70

4.7.10d. Reducción del amidoalcohol (-)-**19f**. Síntesis de (-)-[(2*S*,4*R*)-4-metilpiperidin-2-il](difenil)metanol, (-)-**20f**.



Sobre una suspensión de LiAlH₄ (52 mg, 1.37 mmol) en 1.2 mL de THF anhidro, agitada a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente una disolución del compuesto (-)-**19f** (50mg, 0.169 mmol) en 1.4 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a dicha temperatura y, a continuación, se deja que evolucione a temperatura ambiente y con agitación durante toda la noche.

Al cabo de este tiempo, se diluye la mezcla con 50 mL de éter etílico, se enfría a 0 °C y se añaden cuidadosamente 100 mL de una disolución saturada de Na₂SO₄. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con una mezcla CHCl₃/ i-PrOH : 80/20 (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre MgSO₄ anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por CL en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo y etanol como eluyentes. Se obtienen 39 mg del compuesto (-)-**20f** (aceite incoloro, rendimiento 82 %) que se caracteriza por sus espectros de RMN e IR.

[α]_D	- 77.0 (<i>c</i> 0.575, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.67-7.12 (m, 10H, Ph), 3.58 (dd, 1H, ³ J=10.9, 2.8 Hz, H6), 3.03 (ddd, 1H, ² J=11.6 Hz, ³ J=4.2, 2.5 Hz, H2), 2.74 (td, 1H, ² J=11.6, ³ J=2.7 Hz, H2'), 2.30-1.60 (sa, 2H, NH, OH), 1.60-1.53 (m, 1H, H3), 1.50-1.37 (m, 1H, H4), 1.33-1.25 (m, 1H, H5), 1.15-1.00 (m, 2H, H3', H5'), 0.86 (d, 3H, ³ J=6.5 Hz, H8).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	146.4, 144.1 (C Ph), 128.5, 128.0, 126.8, 126.3, 125.9, 125.5 (CH Ph), 78.3 (C7), 61.5 (C6), 46.2 (C2), 34.1 (C3), 33.9 (C5), 31.1 (C4), 22.5 (C8).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3302, 1451, 747, 703
Análisis elemental	Calculado (C ₁₉ H ₂₃ NO): C: 81.10; H: 8.24; N: 4.98 Encontrado: C: 81.21; H: 8.30; N: 4.89

4.8 SINTESIS DE N-FORMILPIPECOLAMIDAS¹⁴⁴

Método A

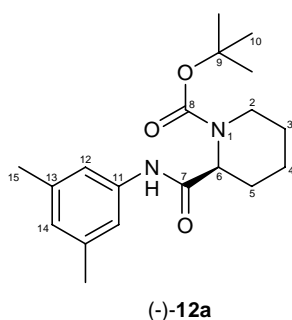
Sobre una disolución de ácido *N*-Boc-pipecolínico (1 mmol) en CH₂Cl₂ seco (10 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona gota a gota y agitando 1.5 mmol de trietilamina. A continuación, se añade la amina correspondiente (1.2 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt; 1.3 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (hidrocloruro; EDCI; 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas más; luego se diluye con acetato de etilo (50 mL) y se lava sucesivamente con agua (20 mL), HCl 0.5 N frío (2 x 20 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL) y disolución saturada de NaCl (20 mL). Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

Método B

Una disolución de *N*-Boc-pipecolamida (1 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA; 27 mmol) se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, se evapora el

disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en ácido fórmico (1.5 mL) y se enfría a 0 °C. Se adiciona gota a gota anhídrido acético (7 mmol) y se deja evolucionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Los productos volátiles se eliminan a presión reducida y el crudo se purifica por CL en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente.

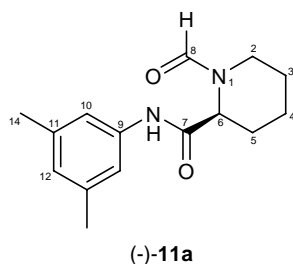
4.8.1. Síntesis de (-)-(2S)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-12a



Método A: A partir de una disolución de ácido *N*-Boc-pipecolínico (300 mg, 1.31 mmol) en CH₂Cl₂ (13 mL), trietilamina (285 µL, 1.96 mmol), 3,5-dimetilanilina (196 µL, 1.57 mmol), HOBt (300 mg, 1.70 mmol) y EDCI (327 mg, 1.70 mmol). Se aísla la amida (-)-12a pura (370 mg, rendimiento 95 %) como un sólido blanco.

[α]_D	- 99.5 (<i>c</i> 1.0, CHCl ₃)
P.F.	59-60 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.06 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 2H, H12), 6.75 (s, 1H, H14), 4.86 (d ap., 1H, ³ J=4.9 Hz, H6), 4.08 (d ap., 1H, ³ J=13.0 Hz, H2), 2.85 (td, 1H, ² J= ³ J=13.0 Hz, ³ J=2.8 Hz, H2'), 2.40-2.27 (m, 1H, H5), 2.30 (s, 6H, H15), 1.76-1.40 (m, 5H, H3, H4, H5'), 1.52 (s, 9H, H10).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	169.5 (C7), 156.2 (C8), 138.7 (C13), 137.6 (C11), 125.9 (C14), 117.3 (C12), 81.0 (C9), 55.1 (C6), 42.3 (C2), 28.3 (C15), 25.1 (C3 o C4), 24.9 (C5), 21.3 (C10), 20.4 (C4 o C3).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3325, 1694, 1665, 1162, 737.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃): C: 68.65; H: 8.49; N: 8.43 Encontrado: C: 68.59; H: 8.44; N: 8.48

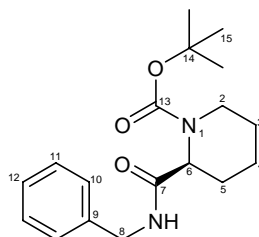
4.8.2. Síntesis de (-)-(2S)-N-(3,5-dimetilfenil)-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11a



Método B: A partir de *N*-Boc-pipecolamida (-)-12a (370 mg, 1.11 mmol) en TFA (2.15 mL). El residuo se disuelve ácido fórmico y se añaden 0.87 mL (7.79 mmol) de anhídrido acético. El crudo resultante se purifica para dar la *N*-formilpipecolamida (-)-11a (229 mg, rendimiento 79 %) como un sólido blanco.

[α]_D	-264.2 (<i>c</i> 1.0, CHCl ₃)
P.F.	38-40 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.18 (s, 1H, H8), 8.02 (s, 1H, NH), 7.14 (s, 2H, H10), 6.75 (s, 1H, H12), 5.10 (d ap., 1H, ³ <i>J</i> =5.8 Hz, H6), 3.60 (dd ap., 1H, ² <i>J</i> =13.2 Hz, ³ <i>J</i> =4.7 Hz, H2), 3.28 (td, 1H, ² <i>J</i> = ³ <i>J</i> =13.2 Hz, ³ <i>J</i> =2.8 Hz, H2'), 2.38-2.28 (m, 1H, H5), 2.28 (s, 6H, H13), 2.02-1.85 (m, 1H, H4), 1.85-1.74 (m, 2H, H3, H4'), 1.62-1.38 (m, 2H, H3', H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	168.2 (C7), 163.0 (C8), 138.7 (C11), 137.5 (C9), 126.0 (C12), 117.5 (C10), 51.5 (C6), 44.5 (C2), 25.5 (C3), 24.7 (C5), 21.3 (C13), 20.8 (C4).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3295, 1659, 1432, 1214, 755.
HRMS (ESI) <i>m/z</i>	Calculado, C ₁₅ H ₁₉ N ₂ O ₂ (M ⁺ -1) 259.14520 Encontrado 259.14445
Análisis elemental	Calculado (C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂): C: 69.20; H: 7.74; N: 10.76 Encontrado: C: 69.44; H: 7.41; N: 10.71

4.8.3. Síntesis de (-)-2-[(bencilamino)carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, (-)-Boc-11b

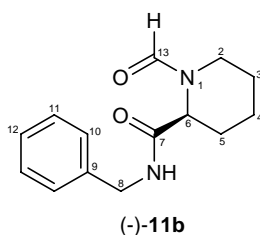


(-)-Boc-11b

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL), trietilamina (142 µL, 0.98 mmol), bencilamina (86 µL, 0.785 mmol), HOBt (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-Boc-11b pura (196 mg, rendimiento 99 %) como un sólido blanco.

[α] _D	-70.7 (c 0.3, CHCl ₃)
P.F.	84-85 °C
¹ H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.31-7.17 (m, 5H, Ph), 6.54 (s, 1H, NH), 4.74 (s _{ancho} , 1H, H6), 4.42 (s _{ancho} , 2H, H8), 3.98 (s _{ancho} , 1H, H2), 2.78 (t ap., 1H, ² J= ³ J=11.6 Hz, H2'), 2.28 (s ap., 1H, H5), 1.66-1.30 (m, 5H, H3, H4, H5'), 1.38 (s, 9H, H15).
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.0 (C7), 155.4 (C13), 138.2 (C9), 128.4, 127.3 (C10, C11), 127.2 (C12), 80.3 (C14), 54.0 (C6), 43.2 (C8), 42.2 (C2), 28.0 (C15), 25.5 (C5), 24.7, 20.4 (C3, C4).
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	3320, 1692, 1663, 1253, 1164.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₃): C: 67.90; H: 8.23; N: 8.80 Encontrado: C: 67.95; H: 8.27; N: 8.69

4.8.4. Síntesis de (-)-(2S)-N-bencil-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11b



Método B: A partir de la *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11b** (184 mg, 0.606 mmol) en TFA (1.25 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.95 mL) y se añade anhídrido acético (470 μ L, 4.25 mmol). El crudo resultante se purifica para dar la *N*-formilpipecolamida (-)-**11b** (119 mg, rendimiento 80 %) como un sólido blanco, cuyos espectros de RMN muestran la presencia de dos rotámeros (73:27).

[α]_D -196.5 (*c* 0.3, CHCl₃)

P.F. 89-90 °C

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) **Rotámero mayoritario:** 7.96 (s, 1H, H13), 7.35-7.17 (m, 5H, Ph), 6.75 (s, 1H, NH), 4.96 (d ap., 1H, ³*J*=5.7 Hz, H6), 4.41 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=6.0 Hz, H8), 4.38 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.8 Hz, ³*J*=5.7 Hz, H8'), 3.46 (dd ap., 1H, ²*J*=13.1 Hz, ³*J*=4.5 Hz, H2), 3.22 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.1 Hz, ³*J*=2.9 Hz, H2'), 2.29 (d ap., 1H, ²*J*=13.5 Hz, H5), 1.78-1.22 (m, 5H, H3, H4, H5').

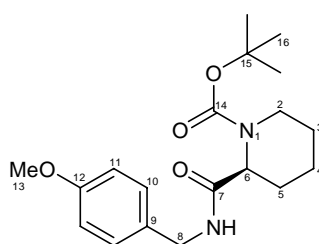
Rotámero minoritario: 7.85 (s, 1H, H13), 7.35-7.17 (m, 6H, Ph, NH), 4.49 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.7 Hz, ³*J*=6.2 Hz, H8), 4.37 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.7 Hz, ³*J*=5.6 Hz, H8'), 4.21 (d ap., 1H, ²*J*=12.9 Hz, H2), 4.09 (d ap., 1H, ³*J*=3.7 Hz, H6), 2.60 (td, 1H, ²*J*=³*J*=12.9 Hz, ³*J*=3.3 Hz, H2'), 2.51 (d ap., 1H, ²*J*=10.0 Hz, H5), 1.78-1.22 (m, 5H, H3, H4, H5').

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) **Rotámero mayoritario:** 169.6 (C7), 162.4 (C13), 138.2 (C9), 128.5, 127.4, 127.2 (C10, C11, C12), 50.8 (C6), 44.4 (C2), 43.3 (C8), 25.5 (C3 o C4), 25.3 (C5), 20.9 (C4 o C3).

Rotámero minoritario: 169.2 (C7), 162.4 (C13), 138.1 (C9), 127.7, 127.3, 127.3 (C10, C11, C12), 57.8 (C6), 43.6 (C8), 38.5 (C2), 26.7 (C5), 25.3 (C3 o C4), 20.9 (C4 o C3).

IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3307, 2940, 2861, 1655.	
HRMS (ESI) m/z	Calculado, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$	269.12605
	($\text{M}^+ + \text{Na}$)	
	Encontrado	269.12678
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$):	C: 68.27; H: 7.37; N: 11.37
	Encontrado:	C: 68.33; H: 7.42; N: 11.33

4.8.5 Síntesis de (-)-(2S)-2-[(4-metoxibencil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11c



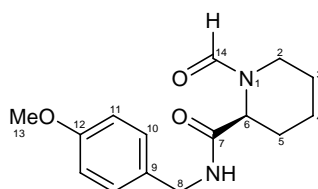
(-)-Boc-11c

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH_2Cl_2 (6.5 mL), trietilamina (142 μL , 0.98 mmol), *p*-metoxibencilamina (102 μL , 0.785 mmol), HOBt (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-Boc-11c pura (185 mg, rendimiento 81 %) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D$	-64.8 (<i>c</i> 0.25, CHCl_3)
P.F.	92-93 °C
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	7.13 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.1$ Hz, H10, H10'), 6.79 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.1$ Hz, H11, H11'), 6.43 (s, 1H, NH), 4.71 (s ap., 1H, H6), 4.43-4.22 (m, 2H, H8), 4.06-3.86 (m, 1H, H2), 3.73 (s, 3H, H13), 2.74 (t ap., 1H, $^2J=^3J=12.5$ Hz, H2'), 2.27 (m, 1H, H5), 1.67-1.15 (m, 5H, H3, H4, H5'), 1.37 (s, 9H, H16).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	170.7 (C7), 158.7 (C12), 155.4 (C14), 130.2 (C9), 128.6 (C10), 113.8 (C11), 80.3 (C15), 55.0 (C13), 54.0 (C6), 42.7 (C8), 41.9 (C2), 28.1 (C16), 25.4 (C5), 24.7, 20.4 (C3, C4).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3326, 1687, 1662, 1513, 1248, 1161.

Análisis elemental	Calculado	(C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₄):	C: 65.49; H: 8.10; N: 8.04
	Encontrado:		C: 65.43; H: 8.11; N: 8.09

4.8.6 Síntesis de (-)-(2S)-1-formil-N-(4-metoxibencil)piperidin-2-carboxamida, (-)-11c



(-)-11c

Método B: A partir de la *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11c** (170 mg, 0.442 mmol) en TFA (1.0 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.75 mL) y se añade anhídrido acético (345 μ L, 3.09 mmol). El crudo resultante se purifica para dar el compuesto (-)-**11c** (122 mg, rendimiento *ca.* cuantitativo) como un aceite, cuyos espectros de RMN muestran la presencia de dos rotámeros (72:28).

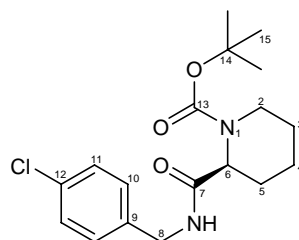
[α]_D -169.8 (*c* 0.2, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) **Rotámero mayoritario:** 8.11 (s, 1H, H14), 7.17 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.6 Hz, H10), 6.86 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.6 Hz, H11), 6.25 (s, 1H, NH), 5.01 (d ap., 1H, ³*J*=6.1 Hz, H6), 4.40 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.5 Hz, ³*J*=5.7 Hz, H8), 4.33 (sistema ABX, 1H, ²*J*=14.5 Hz, ³*J*=5.5 Hz, H8'), 3.80 (s, 3H, H13), 3.53 (dd ap., 1H, ²*J*=13.1 Hz, ³*J*=4.0 Hz, H2), 3.20 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.1 Hz, ³*J*=2.9 Hz, H2'), 2.34 (d, 1H, ²*J*=13.7 Hz, H5), 1.84-1.25 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

Rotámero minoritario: 8.08 (s, 1H, H14), 7.19 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.6 Hz, H10), 6.87 (sistema AA'XX', 2H, ³*J*=8.6 Hz, H11), 6.31 (s, 1H, NH), 4.52-4.30 (m, 3H H2, H8, H8'), 4.19 (d ap., 1H, ³*J*=4.0 Hz, H6), 3.81 (s, 3H, H13), 2.61 (td, 1H, ²*J*=³*J*=12.9 Hz, ³*J*=3.3 Hz, H2'), 2.59-2.56 (m, 1H, H5), 1.84-1.25 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	Rotámero mayoritario: 169.5 (C7), 162.4 (C14), 158.7 (C12), 130.2 (C9), 128.8 (C10), 113.8 (C11), 55.1 (C13), 50.8 (C6), 44.3 (C2), 42.7 (C8), 25.5 (C3), 25.3 (C5), 20.9 (C4). Rotámero minoritario: 169.0 (C7), 162.4 (C14), 158.8 (C12), 130.3 (C9), 129.1 (C10), 113.8 (C11), 57.7 (C6), 55.1 (C13), 43.1 (C8), 38.4 (C2), 26.7 (C5), 24.4 (C3), 21.1 (C4).	
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3307, 2926, 2855, 1655, 1513, 1246.	
HRMS (ESI) m/z	Calculado, $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$	249.15975
	(M-CO+H) $^+$	
	Encontrado	249.15892
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$):	C: 65.20; H: 7.30; N: 10.14
	Encontrado:	C: 65.14; H: 7.22; N: 10.18

4.8.7. Síntesis de (-)-(2S)-2-[(4-clorobencil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11d



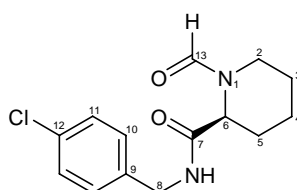
(-)-Boc-11d

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH_2Cl_2 (6.5 mL), trietilamina (142 μL , 0.98 mmol), *p*-clorobencilamina (96 μL , 0.785 mmol), HOBT (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-Boc-11d pura (200 mg, rendimiento 87 %) como un aceite.

$[\alpha]_D$	-68.5 (c 0.35, CHCl_3)
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	7.24 (sistema AA'BB', 2H, $^3J=8.3$ Hz, H10, H10' o H11, H11'), 7.14 (sistema AA'BB', 2H, $^3J=8.3$ Hz, H11, H11' o H10, H10'), 6.58 (s, 1H, NH), 4.73 (s ap., 1H, H6), 4.47-4.25 (m, 2H, H8, H8'), 4.12-3.86 (m, 1H, H2), 2.75 (t ap., 1H, $^2J=^3J=12.2$ Hz, H2'), 2.36-2.18 (m, 1H, H5), 1.68-1.16 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5'), 1.39 (s, 9H, H15).

^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	171.1 (C7), 155.5 (C13), 136.9 (C9), 133.0 (C12), 128.7, 128.6 (C10, C11), 80.5 (C14), 53.9 (C6), 42.5 (C8), 42.1 (C2), 28.1 (C15), 25.4 (C5), 24.7, 20.3 (C3, C4).
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3316, 1687, 1660, 1161.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$): C: 61.27; H: 7.14; N: 7.94 Encontrado: C: 61.20; H: 7.11; N: 7.99

4.8.8. Síntesis de (-)-N-(4-clorobencil)-1-formilpiperidin-2-carboxamida, (-)-11d



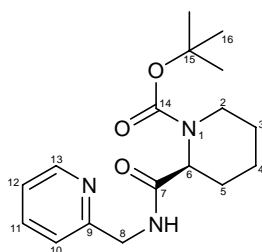
(-)-11d

Método B: A partir de la *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11d** (190 mg, 0.538 mmol) en TFA (1.15 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.9 mL), y se añaden 420 μL de anhídrido acético (3.73 mmol). El crudo resultante se purifica para dar el compuesto (-)-**11d** (137 mg, rendimiento 91 %), como un sólido blanco, cuyos espectros de RMN muestran la presencia de dos rotámeros (72:28).

$[\alpha]_D$	- 175.0 (c 0.2, CHCl_3)
P.F.	107-108 $^{\circ}\text{C}$
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	Rotámero mayoritario: 7.91 (s, 1H, H13), 7.19 (sistema AA'BB', 2H, $^3J=8.5$ Hz, H10, H10' o H11, H11'), 7.09 (sistema AA'BB', 2H, $^3J=8.5$ Hz, H11, H11' o H10, H10'), 6.81 (s_{ancho} , 1H, NH), 4.88 (d ap., 1H, $^3J=5.5$ Hz, H6), 4.30 (sistema ABX, 1H, $^2J=15.1$ Hz, $^3J=5.7$ Hz, H8), 4.27 (sistema ABX, 1H, $^2J=15.1$ Hz, $^3J=5.5$ Hz, H8'), 3.42 (dd ap., 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=4.0$ Hz, H2), 3.15 (td, 1H, $^2J=^3J=13.1$ Hz, $^3J=2.8$ Hz, H2'), 2.22 (d, 1H, $^2J=13.5$ Hz, H5), 1.72-1.16 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

	<p>Rotámero minoritario: 7.83 (s, 1H, H13), 7.41 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.20 (sistema AA'BB', 2H, ³J=9.2 Hz, H10, H10' o H11, H11'), 7.13 (sistema AA'BB', 2H, ³J=9.2 Hz, H11, H11' o H10, H10'), 4.40 (sistema ABX, 1H, ²J=14.6 Hz, ³J=6.0 Hz, H8), 4.25 (sistema ABX, 1H, ²J=14.6 Hz, ³J=5.3 Hz, H8'), 4.12 (dd ap., 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=3.7 Hz, H2), 4.06 (d ap., 1H, ³J=3.2 Hz, H6), 2.50 (td, 1H, ²J=³J=13.0 Hz, ³J=3.4 Hz, H2'), 2.52-2.43 (m, 1H, H5), 1.72-1.16 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').</p>	
¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	<p>Rotámero mayoritario: 169.8 (C7), 162.5 (C13), 136.8 (C9), 133.0 (C12), 128.9, 128.6 (C10, C11), 50.8 (C6), 44.4 (C2), 42.6 (C8), 25.5 (C3), 25.3 (C5), 20.9 (C4).</p> <p>Rotámero minoritario: 169.2 (C7), 162.5 (C13), 136.9 (C9), 133.1 (C12), 129.2, 128.6 (C10, C11), 57.8 (C6), 43.0 (C8), 38.5 (C2), 26.7 (C5), 24.4 (C3), 21.1 (C4).</p>	
IR (ATR) ν(cm ⁻¹)	3307, 2931, 2859, 1655.	
HRMS (ESI) m/z	Calculado, C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ Na (M ⁺ +Na)	303.08708
	Encontrado	303.08695
Análisis elemental	Calculado (C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂):	C: 59.89; H: 6.10; N: 9.98
	Encontrado:	C: 59.98; H: 6.16; N: 9.93

4.8.9. Síntesis de (-)-(2S)-2-[(piridin-2-ilmetil)amino]carbonil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11e



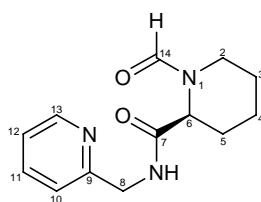
(-)-Boc-11e

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL), trietilamina (142 µL, 0.98 mmol), 2-picolilamina (81 µL, 0.785 mmol), HOBt (150

mg, 0.85 mg) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-**Boc-11e** pura (178 mg, rendimiento 89 %) como un aceite.

[α]_D	- 67.5 (<i>c</i> 0.3, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.46 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =4.9 Hz, ⁴ <i>J</i> =2.1 Hz, H13), 7.61 (td, 1H, ³ <i>J</i> =7.7 Hz, ⁴ <i>J</i> =2.1 Hz, H11), 7.21 (d, 1H, ³ <i>J</i> =7.7 Hz, H10), 7.14 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =7.7 Hz, 4.9 Hz, H12), 4.88-4.70 (m, 1H, H6), 4.54 (d, 2H, ³ <i>J</i> =5.2 Hz, H8, H8'), 4.17-3.93 (m, 1H, H2), 2.82 (t ap., 1H, ² <i>J</i> = ³ <i>J</i> =12.3 Hz, H2'), 2.32 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =10.3 Hz, H5), 1.66-1.31 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5'), 1.43 (s, 9H, H16).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.1 (C7), 156.3 (C9), 155.5 (C14), 148.9 (C13), 136.6 (C11), 122.2 (C12), 121.7 (C10), 80.3 (C15), 54.1 (C6), 44.3 (C8), 42.2 (C2), 28.2 (C16), 25.5 (C5), 24.8, 20.5 (C3, C4).
IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	3353, 1684, 1164.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃): C: 63.93; H: 7.89; N: 13.16 Encontrado: C: 63.85; H: 7.82; N: 13.21

4.8.10. Síntesis de (-)-(2*S*)-1-formil-*N*-(piridin-2-ilmetil)piperidin-2-carboxamida, (-)-**11e**

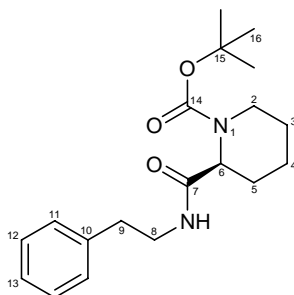


(-)-**11e**

Método B: A partir de la *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11e** (173 mg, 0.568 mmol) en TFA (1.18 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.9 mL) y se añade anhídrido acético (442 μ L, 3.98 mmol). El crudo resultante se purifica para dar la *N*-formilpipecolamida (-)-**11e** (116 mg, rendimiento 82 %) en forma de aceite, cuyos espectros de RMN muestran la presencia de dos rotámeros (76:24).

[α]_D	- 99.6 (c 0.26, CHCl ₃)
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	<p>Rotámero mayoritario: 8.53 (dd, 1H, ³J=5.1 Hz, ⁴J=1.9 Hz, H13), 8.11 (s, 1H, H14), 7.81 (td, 1H, ³J=7.8 Hz, ⁴J=1.9 Hz, H11), 7.80-7.70 (s_{ancho}, 1H, NH), 7.42 (d, 1H, ³J=7.8 Hz, H10), 7.32 (dd, 1H, ³J=7.8 Hz, 5.1 Hz, H12), 5.04 (d, 1H, ³J=5.1 Hz, H6), 4.57 (d, 2H, ³J=5.6 Hz, H8, H8'), 3.54 (dd, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=4.5 Hz, H2), 3.27 (td, 1H, ²J=³J=13.0 Hz, ³J=2.9 Hz, H2'), 2.32 (d, 1H, ²J=11.8 Hz, H5), 1.77-1.29 (m, 5H, H3, H3' H4, H4', H5').</p> <p>Rotámero minoritario: 11.64 (s_{ancho}, 1H, NH), 8.53 (dd, 1H, ³J=5.1 Hz, ⁴J=1.9 Hz, H13), 8.08 (s, 1H, H14), 7.75 (t, 1H, ³J=5.1 Hz, H11), 7.44-7.27 (m, 2H, H10, H12), 4.67-4.50 (m, 2H, H8, H8'), 4.34 (dd, 1H, ²J=13.0 Hz, ³J=3.9 Hz, H2), 4.23 (d, 1H, ³J=4.9 Hz, H6), 2.78 (td, 1H, ²J=³J=13.0 Hz, ³J=3.4 Hz, H2'), 2.46 (d, 1H, ²J=11.5 Hz, H5), 1.77-1.29 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').</p>
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	<p>Rotámero mayoritario: 170.0 (C7), 162.5 (C14), 155.6 (C9), 146.9 (C13), 139.1 (C11), 123.3 (C10), 123.1 (C12), 51.0 (C6), 44.4 (C2), 43.3 (C8), 25.5, 25.4, 21.0 (C3, C4, C5).</p> <p>Rotámero minoritario: 169.9 (C7), 162.5 (C14), 155.4 (C9), 147.5 (C13), 138.5 (C11), 122.9, 122.9 (C10, C12), 57.7 (C6), 43.7 (C8), 38.4 (C2), 27.0, 24.4, 21.1 (C3, C4, C5).</p>
IR (CHCl ₃) ν(cm ⁻¹)	3307, 2941, 2862, 1660.
HRMS (ESI) <i>m/z</i>	<p>Calculado, C₁₃H₁₇N₃O₂ 247.13210 (M⁺)</p> <p>Encontrado 247.13190</p>
Análisis elemental	<p>Calculado (C₁₃H₁₇N₃O₂): C: 63.14; H: 6.93; N: 16.99</p> <p>Encontrado: C: 63.08; H: 6.99; N: 17.05</p>

4.8.11. Síntesis de (-)-(2*S*)-2-[(2-feniletil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, (-)-**Boc-11f**

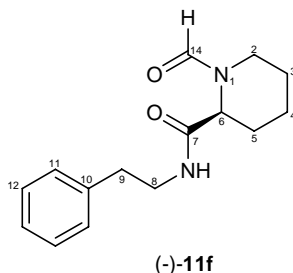


(-)-**Boc-11f**

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL), trietilamina (142 µL, 0.98 mmol), 2-feniletilamina (99 µL, 0.785 mmol), HOBt (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-**Boc-11f** como un sólido blanco (205 mg, rendimiento 94 %).

[α]_D	-63.0 (<i>c</i> 0.5, CHCl ₃)
P.F.	114-115 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	7.26-7.07 (m, 5H, Ph), 6.04 (s, 1H, NH), 4.71-4.50 (m, 1H, H6), 4.01-3.72 (m, 1H, H2), 3.52 (sistema ABXY, 1H, ² <i>J</i> =13.1 Hz, ³ <i>J</i> =6.7 Hz, H8), 3.42 (sistema ABXY, 1H, ² <i>J</i> =13.1 Hz, ³ <i>J</i> =6.4 Hz, H8'), 2.77 (sistema ABXY, 1H, ² <i>J</i> =13.8 Hz, ³ <i>J</i> =6.8 Hz, H9), 2.73 (sistema ABXY, 1H, ² <i>J</i> =13.8 Hz, ³ <i>J</i> =7.0 Hz, H9'), 2.58-2.38 (m, 1H, H2'), 2.22 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =10.0 Hz, H5), 1.60-1.13 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5'), 1.35 (s, 9H, H16).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.3 (C7), 155.8 (C14), 139.1 (C10), 129.1, 129.0 (C11, C12), 126.9 (C13), 80.9 (C15), 54.6 (C6), 42.6 (C2), 40.9 (C8), 36.1 (C9), 28.7 (C16), 25.9 (C5), 25.3, 20.9 (C3, C4).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3328, 2693, 1653, 1162.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃): C: 68.65; H: 8.49; N: 8.43 Encontrado: C: 68.58; H: 8.47; N: 8.46

4.8.12. Síntesis de (-)-(2S)-1-formil-N-(2-feniletíl)piperidin-2-carboxamida, (-)-11f



Método B: A partir de la *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11f** (189 mg, 0.568 mmol) en TFA (1.2 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.9 mL) y se añaden 442 μ L de anhídrido acético (3.98 mmol). El crudo resultante se purifica para dar el compuesto (-)-**11f** como un aceite (124 mg, rendimiento 85 %) cuyos espectros de RMN muestran la presencia de dos rotámeros (71:29).

$[\alpha]_D$ -129.9 (*c* 0.4, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) *Rotámero mayoritario:* 7.92 (s, 1H, H14), 7.31-7.12 (m, 5H, Ph), 6.30 (s, 1H, NH), 4.88 (d ap., 1H, ³*J*=5.9 Hz, H6), 3.55 (sistema ABXY, 1H, ²*J*=13.4 Hz, ³*J*=6.8 Hz, H8), 3.42 (sistema ABXY, 1H, ²*J*=13.4 Hz, ³*J*=6.6 Hz, H8'), 3.40-3.32 (m, 1H, H2), 2.96 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.1 Hz, ³*J*=2.6 Hz, H2'), 2.85 (sistema ABXY, 1H, ²*J*=14.0 Hz, ³*J*=7.0 Hz, H9), 2.70 (sistema ABXY, 1H, ²*J*=14.0 Hz, ³*J*=7.2 Hz, H9'), 2.24 (d ap., 1H, ²*J*=13.1 Hz, H5), 1.74-1.21 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

Rotámero minoritario: 7.79 (s, 1H, H14), 7.31-7.12 (m, 5H, Ph), 6.78 (s, 1H, NH), 4.15 (d ap., 1H, ²*J*=13.0 Hz, H2), 4.03 (d ap., 1H, ³*J*=3.7 Hz, H6), 3.71-3.32 (m, 2H, H8, H8'), 2.91-2.71 (m, 2H, H9, H9'), 2.49 (d ap., 1H, ²*J*=11.4 Hz, H5), 2.37 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.0 Hz, ³*J*=3.3 Hz, H2'), 1.74-1.21 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) *Rotámero mayoritario:* 169.5 (C7), 162.2 (C14), 138.6 (C10), 128.6, 128.4 (C11, C12), 126.3 (C13), 50.7 (C6), 44.1 (C2), 40.3 (C8), 35.3 (C9), 25.5 (C3 o C4), 25.1 (C5), 20.8 (C4 o C3).

Rotámero minoritario: 169.1 (C7), 162.3 (C14), 138.6 (C10), 128.7, 128.4 (C11, C12), 126.3 (C13), 57.7 (C6), 40.6 (C8), 38.1 (C2), 35.1 (C9), 26.6 (C5), 24.3, 20.9 (C3, C4).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 3325, 2931, 2859, 1656, 1530, 1400.

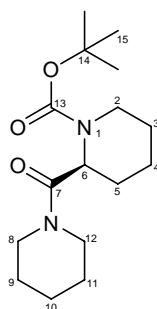
HRMS (ESI) m/z Calculado, C₁₅H₂₀N₂O₂ 283.14170
(M⁺+Na)

Encontrado 283.14145

Análisis elemental Calculado (C₁₅H₂₀N₂O₂): C: 69.20; H: 7.74; N: 10.76

Encontrado: C: 69.27; H: 7.79; N: 10.84

4.8.13. Síntesis de (-)-(2S)-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11g



(-)-Boc-11g

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL), trietilamina (142 μ L, 0.98 mmol), piperidina (78 μ L, 0.785 mmol), HOBt (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla un sólido blanco que se caracteriza como la amida (-)-Boc-11g pura (191 mg, rendimiento 98 %).

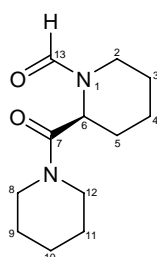
[α]_D -18.9 (c 1.0, acetona)

P.F. 90-91 °C

¹H-RMN 4.94 (d ap., 1H, ³J=12.5 Hz, H6), 3.85 (d ap., 1H, ²J=12.8 Hz, H2), 3.76-3.23 (m, 4H, H8, H8', H12, H12'), 3.29 (td, 1H, ²J=³J=12.8 Hz, ³J=3.3 Hz, H2'), 1.89-1.30 (m, 12H, H3, H3', H4, H4', H5, H5', H9, H9', H10, H10', H11, H11'), 1.41 (s, 9H, H15).

^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	170.3 (C7), 155.3 (C13), 79.5 (C14), 50.4 (C6), 46.4, 42.9 (C8, C12), 42.1 (C2), 28.2 (C15), 26.5, 26.3, 25.6, 24.9, 24.4, 19.7 (C3, C4, C5, C9, C10, C11).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1694, 1650, 1161.
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$): C: 64.83; H: 9.52; N: 9.45 Encontrado: C: 64.79; H: 9.44; N: 9.51

4.8.14. Síntesis de (-)-(2S)-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)piperidin-1-carbaldehído, (-)-11g



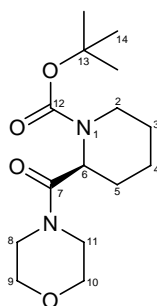
(-)-11g

Método B: A partir de *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11g** (163 mg, 0.56 mmol) en TFA (1.2 mL) El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.9 mL), a 0 °C y se añade anhídrido acético (435 μL , 3.92 mmol). El crudo resultante se purifica para dar la *N*-formilpipecolamida (-)-**11g** (124 mg, rendimiento 97 %) como un aceite.

$[\alpha]_D$	-41.0 (<i>c</i> 0.3, MeOH)
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	8.04 (s, 1H, H13), 5.30 (d ap., 1H, $J=6.2$ Hz, H6), 3.75 (td, 1H, $^2J=^3J=13.0$ Hz, $^3J=2.8$ Hz, H2), 3.66-3.29 (m, 5H, H2', H8, H8', H12, H12'), 1.95-1.34 (m, 12H, H3, H3', H4, H4', H5, H5', H9, H9', H10, H10', H11, H11').
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	169.1 (C7), 161.7 (C13), 47.3 (C6), 46.6 (C8 o C12), 44.4 (C2), 43.2 (C12 o C8), 26.6, 26.3, 25.9, 25.6, 24.4, 20.5 (C3, C4, C5, C9, C10, C11).
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	1645.
HRMS (ESI) m/z	Calculado, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 247.14170 ($\text{M}^+ + \text{Na}$) Encontrado 247.14057

Análisis elemental	Calculado	(C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂):	C: 64.26; H: 8.99; N: 12.49
	Encontrado:		C: 64.21; H: 8.96; N: 12.44

4.8.15. Síntesis de (-)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-11h

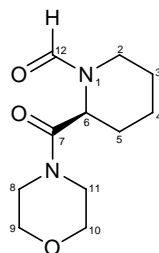


(-)-Boc-11h

Método A: A partir de ácido *N*-Boc-pipecolínico (150 mg, 0.654 mmol) en CH₂Cl₂ (6.5 mL), trietilamina (142 µL, 0.98 mmol), morfolina (70 µL, 0.785 mmol), HOBt (150 mg, 0.85 mmol) y EDCI (163 mg, 0.85 mmol). Se aísla la amida (-)-Boc-11h pura (180 mg, rendimiento 92 %) como un sólido blanco.

[α]_D	-57.0 (c 0.3, CHCl ₃)
P.F.	94-96 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	5.07-4.76 (m, 1H, H6), 3.91 (d ap., 1H, ² J=13.0 Hz, H2), 3.77-3.41 (m, 8H, H8, H8', H9, H9', H10, H10', H11, H11'), 3.26 (t ap., 1H, ² J= ³ J=13.0 Hz, H2'), 1.93-1.57 (m, 6H, H3, H3', H4, H4', H5, H5'), 1.46 (s, 9H, H14).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	170.8 (C7), 155.4 (C12), 79.9 (C13), 66.9, 66.7 (C9, C10), 50.3 (C6), 46.0, 42.2, 42.2 (C2, C8, C11), 28.3 (C14), 26.5, 24.9, 19.8 (C3, C4, C5).
IR (CHCl ₃) ν(cm ⁻¹)	1687, 1655, 1224, 1161, 1116.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O ₄): C: 60.38; H: 8.78; N: 9.39 Encontrado: C: 60.43; H: 8.83; N: 9.31

4.8.16. Síntesis de (-)-(2S)-2-(morfolin-4-ilcarbonil)piperidin-1-carbaldehído, (-)-11h



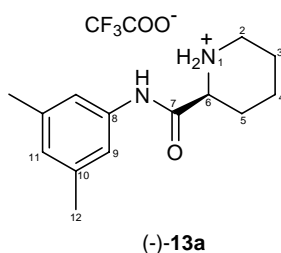
(-)-11h

Método B: A partir de *N*-Boc-pipecolamida (-)-**Boc-11h** (168 mg, 0.56 mmol) en TFA (1.2 mL). El residuo se disuelve en ácido fórmico (0.9 mL), y se añaden 440 μ L de anhídrido acético (3.94 mmol). El crudo resultante se purifica para dar la *N*-formilpipecolamida (-)-**11h** (105 mg, rendimiento 83 %) como un aceite.

[α]_D	-19.6 (c 0.24, MeOH)
¹H-RMN	8.03 (s, 1H, H12), 5.26 (d ap., 1H, ³ J=6.6 Hz, H6), 3.73-3.40 (m, 10H, H2, H2', H8, H8', H9, H9', H10, H10', H11, H11'), 1.93-1.30 (m, 6H, H3, H3', H4, H4', H5, H5').
¹³C-RMN	169.4 (C7), 161.8 (C12), 66.7, 66.5 (C9, C10), 47.0 (C6), 46.1 (C8 o C11), 44.3 (C2), 42.2 (C11 o C8), 26.3 (C5), 25.8 (C3), 20.3 (C4).
IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	3477, 2928, 2857, 1650, 1424.
HRMS (ESI) <i>m/z</i>	Calculado, C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ (M ⁺) 226.13170 Encontrado 226.13250
Análisis elemental	Calculado (C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃): C: 58.39; H: 8.02; N: 12.38 Encontrado: C: 58.33; H: 7.90; N: 12.44

4.9 SINTESIS DE N-CARBAMOIL, N-FENOXICARBAMOIL Y N-(1-FORMILPIPECOLIL)PIPECOLAMIDAS.

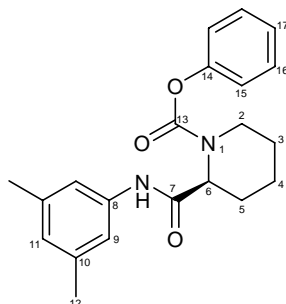
4.9.1. Síntesis de trifluoroacetato de (-)-(2S)-2-{[(3,5-dimetilfenil)amino]-carbonil} piperidinio, (-)-33



Una disolución de la *N*-Boc-pipecolamida **(-)-12a** (377 mg, 1.134 mmol) en TFA (2.4 mL, 30.6 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica por disgregación con éter etílico. Se obtiene un sólido blanco que se identifica como el compuesto **(-)-33** (351 mg, rendimiento 90 %).

[α]_D	- 7.0 (<i>c</i> 0.3, EtOH)
P.F.	198-200 °C
¹H-RMN (CD ₃ OD, 300 MHz)	7.20 (s, 2H, H9, H9'), 6.78 (s, 1H, H11), 3.91 (dd, 1H, ³ <i>J</i> =11.8 Hz, 3.0 Hz, H6), 3.43 (d ap., 1H, ² <i>J</i> =12.4 Hz, H2), 3.06 (td, 1H, ² <i>J</i> = ³ <i>J</i> =12.4 Hz, ³ <i>J</i> =3.5 Hz, H2'), 2.31-2.22 (m, 1H, H5), 2.27 (s, 6H, H12), 1.98-1.63 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').
¹³C-RMN (CD ₃ OD, 75 MHz)	168.2 (C7), 139.7 (C10), 138.8 (C8), 127.3 (C11), 118.9 (C9), 59.8 (C6), 44.9 (C2), 28.7 (C5), 23.1, 22.8 (C3, C4), 21.4 (C12).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3280, 3108, 1693, 1665, 1198, 1136, 1029.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₆ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃): C: 55.49; H: 6.11; N: 8.09 Encontrado: C: 55.59; H: 6.02; N: 8.16

4.9.2. Síntesis de (-)-(2S)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil]piperidin-1-carboxilato de fenilo, (-)-12b



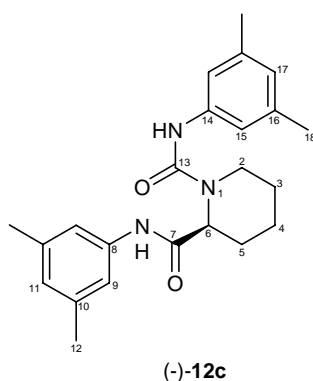
(-)-12b

Sobre una suspensión de (-)-**33** (100 mg, 0.289 mmol) y NaHCO₃ (39 mg, 0.462 mmol) en acetonitrilo anhidro (1.5 mL) a 0 °C, se adiciona lentamente cloroformiato de fenilo (37 µL, 0.289 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se añade después CHCl₃ y Na₂SO₄ al 5%. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con CHCl₃. Los extractos orgánicos se reúnen y se lavan con agua destilada, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por CL en columna de gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente. Se obtienen 38 mg de un sólido amarillento que se caracteriza como el compuesto (-)-**12b** (rendimiento 38%) por sus espectros de RMN.

[α]_D	- 144.3 (c 0.25, CHCl ₃)
P.F.	72-74 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.03 (s, 1H, NH), 7.40 (t, 2H, ³ J=7.7 Hz, H16, H16'), 7.24 (t, 1H, ³ J=7.7 Hz, H17), 7.23-7.13 (m, 2H, H15, H15'), 7.17 (s, 2H, H9, H9'), 6.78 (s, 1H, H11), 5.15-4.89 (m, 1H, H6), 4.31 (dd ap., 1H, ² J=13.8 Hz, ³ J=3.7 Hz, H2), 3.31-3.02 (m, 1H, H2'), 2.52-2.28 (m, 1H, H5), 2.31 (s, 6H, H12), 1.95-1.52 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	168.9 (C7), 155.7 (C13), 151.1 (C14), 138.7 (C10), 137.4 (C8), 129.4 (C16), 126.1 (C11), 125.6 (C17), 121.6 (C15), 117.6 (C9), 55.1 (C6), 42.9 (C2), 25.5 (C3), 24.9 (C5), 21.3 (C12), 20.1 (C4).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3327, 1696, 1203.

HRMS (ESI) <i>m/z</i>	Calculado, $C_{21}H_{24}N_2O_3Na$	375.16791
	($M^+ + Na$)	
	Encontrado	375.16698
Análisis elemental	Calculado ($C_{21}H_{24}N_2O_3$):	C: 71.57; H: 6.86; N: 7.95
	Encontrado:	C: 71.68; H: 6.79; N: 7.88

4.9.3. Síntesis de (-)-(2*S*)-*N,N'*-bis(3,5-dimetilfenil)piperidin-1,2-dicarboxamida, (-)-12c



Sobre una suspensión de (-)-**33** (50 mg, 0.145 mmol) en diclorometano seco (0.75 mL) se añade trietilamina (32 μ L, 0.218 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos en atmósfera estática de argón. A continuación, se añade 3,5-dimetilfenilisocianato (21 mg, 0.145 mmol) disuelto en 0.3 mL de CH_2Cl_2 seco, gota a gota, y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se purifica por CL en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 32 mg (rendimiento 58 %) de un sólido blanco (-)-**12c** que se caracteriza mediante sus espectros de RMN (2 rotámetros). Se incluyen las señales asignadas al mayoritario.

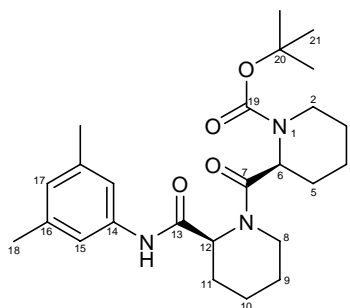
$[\alpha]_D$	-155.7 (<i>c</i> 1.0, $CHCl_3$)
P.F.	137-138 °C
1H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz)	8.61 (s, 1H, NH_{amida}), 7.16 (s, 2H, H9, H9'), 7.02 (s, 2H, H15, H15'), 6.73 (s, 2H, H11, H7), 6.64 (d, 1H, $^4J=3.2$ Hz, NH_{urea}), 5.05 (d ap., 1H, $^3J=4.9$ Hz, H6), 3.71 (dt, 1H, $^2J=13.1$ Hz, $^3J=3.4$ Hz, H2), 3.23 (td, 1H, $^2J=^3J=13.1$ Hz, $^3J=2.1$ Hz, H2'), 2.29 (s, 6H, H12 o H18), 2.27 (s, 6H, H18 o H12), 2.29-2.23 (m, 1H, H5), 1.94-1.41 (m, 5H, H3, H3', H4, H4', H5').

^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	170.0 (C7), 156.6 (C13), 138.8, 138.5, 138.3, 137.7 (C8, C10, C14, C16), 125.7, 125.4 (C11, C17), 118.2 (C15), 117.5 (C9), 54.4 (C6), 43.6 (C2), 25.3 (C5), 24.9 (C3), 21.3, 21.3 (C12, C18), 20.1 (C4).
IR (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3308, 1710, 1640, 1614, 1545, 1431, 842, 754.
HRMS (ESI) m/z	Calculado, $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$ 402.21520 ($\text{M}^+ + \text{Na}$) Encontrado 402.21386
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$): C: 72.79; H: 7.70; N: 11.07 Encontrado: C: 72.71; H: 7.65; N: 11.11

4.9.4 Síntesis de (-)-(S)-1-{[(2R)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[N-(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-12d y (-)-(S)-1-{[(2S)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[N-(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-12e

A partir del ácido *N*-Boc-pipecolínico, siguiendo la secuencia descrita en 5.8 (métodos A y B)

4.9.4a. Síntesis de (-)-(2S)-2-[[[(2S)-2-{[(3,5-dimetilfenil)amino]carbonil}piperidin-1-ilcarbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, (-)-Boc-12e.



(-)-Boc-12e

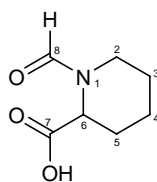
Método A: Sobre una disolución de ácido *N*-Boc-pipecolínico (65 mg, 0.284 mmol) en CH_2Cl_2 (2.8 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona trietilamina (103 μL , 0.71 mmol), gota a gota, seguida del compuesto (-)-33 (100 mg, 0.284 mmol), HOBt (66 mg, 0.374 mg) y EDCI (72 mg, 0.374 mmol). El crudo resultante se purifica por CL en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt : 5/1 para dar el compuesto

(-)-**Boc-12e** (73 mg, rendimiento 58%) como un sólido blanco, en forma de dos rotámeros, que se caracteriza por sus espectros de RMN. Se incluyen las señales asignadas al mayoritario.

[α]_D	- 154.0 (c 0.2, CHCl ₃)
P.F.	118-119 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	9.24 (s, 1H, NH), 7.49 (s, 2H, H15, H15'), 6.73 (s, 1H, H17), 4.85 (t, 1H, ³ J=4.8 Hz, H12), 4.66-4.57 (m, 1H, H8), 4.60 (d ap., 1H, ³ J=4.6 Hz, H6), 3.84 (ddd, 1H, ² J=12.5 Hz, ³ J=5.0, 2.6 Hz, H2), 3.58 (td 1H, ² J= ³ J=12.5 Hz, ³ J=3.9 Hz, H2'), 2.60 (d ap., 1H, ² J=13.4 Hz, H3 o H9), 2.49 (td, 1H, ² J= ³ J=13.4 Hz, ³ J=2.8 Hz, H8'), 2.28 (s, 6H, H18), 2.07-1.28 (m, 11H, H3', H4, H4', H5, H5', H9 o H3, H9', H10, H10', H11, H11'), 1.50 (s, 9H, H21).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.1 (C7), 167.5 (C13), 157.5 (C19), 138.4 (C14), 138.2 (C16), 125.6 (C17), 117.6 (C15), 80.5 (C20), 56.9 (C6), 50.4 (C12), 42.7 (C2), 39.5 (C8), 28.3 (C18), 26.3, 26.2, 24.9, 24.2 (C3*, C4*, C5*, C9*), 21.3 (C21), 20.6, 18.8 (C5*, C9*, C10*, C11*).
IR (ATR) ν(cm⁻¹)	3324, 2928, 2856, 1695, 1657 (+ hombro), 1163.
Análisis elemental	Calculado (C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₄): C: 67.69; H: 8.41; N: 9.47 Encontrado: C: 67.82; H: 8.31; N: 9.55

La hidrólisis del Boc-derivado (-)-**Boc-12e** y la formilación *one pot* del intermedio, siguiendo el método B -véase 4.8.16- no tiene éxito, por lo que se modifica la estrategia partiendo del ácido 1-formil-pipecolínico (FPC).

4.9.4b. Síntesis de ácido 1-formilpiperidin-2-carboxílico, FPC.



FPC

Método B: Sobre una disolución de ácido L-pipecolínico (150 mg, 1.16 mmol) en ácido fórmico (1.6 mL), a 0 °C, se adiciona gota a gota anhídrido acético (0.91 mL, 8.13 mmol) y se deja evolucionar hasta temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminan a presión reducida, obteniéndose el ácido *N*-formilpipecolínico FPC (180 mg, rendimiento *ca.* cuantitativo) como un aceite amarillento que se caracteriza por sus espectros de RMN (2 rotámeros), y se utiliza para la siguiente transformación sin purificación previa.

[α]_D - 1.0 (*c* 0.2, CHCl₃)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) **Rotámero mayoritario:** 10.56 (s, 1H, OH), 8.08 (s, 1H, H8), 5.10 (d ap., 1H, ³*J*=5.3 Hz, H6), 3.52 (dd ap., 1H, ²*J*=12.7 Hz, ³*J*=3.1 Hz, H2), 3.36 (td, 1H, ²*J*=³*J*=12.7 Hz, ³*J*=3.3 Hz, H2'), 2.27 (d ap., 1H, ²*J*=12.5 Hz, H5), 1.82-1.25 (m, 5H, H3, H4, H5').

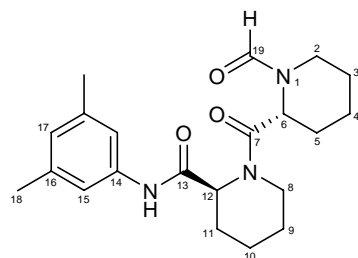
Rotámero minoritario: 10.56 (s, 1H, OH), 8.04 (s, 1H, H8), 4.29 (d, 1H, ³*J*=4.9 Hz, H6), 4.27-4.23 (m, 1H, H2), 2.84 (td, 1H, ²*J*=³*J*=13.2 Hz, ³*J*=3.4 Hz, H2'), 2.36-2.28 (m, 1H, H5), 1.82-1.25 (m, 5H, H3, H4, H5').

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) **Rotámero mayoritario:** 173.4 (C7), 163.0 (C8), 50.9 (C6), 44.5 (C2), 26.2 (C5), 25.3 (C4), 21.3 (C3);

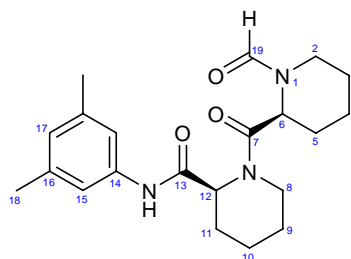
Rotámero minoritario: 173.5 (C7), 163.5 (C8), 57.2 (C6), 38.4 (C2), 27.2 (C5), 24.0 (C4), 21.2 (C3).

IR (CHCl₃) ν (cm⁻¹) 1724, 1629.

4.9.4c. Formación del enlace peptídico. Síntesis de (-)-(S)-1-{[(2R)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[N-(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-**12d** y (-)-(S)-1-{[(2S)-1-formilpiperidin-2-il]carbonil}piperidin-2-[N-(3,5-dimetilfenil)]carboxamida (-)-**12e**.



(-)-**12d**



(-)-**12e**

Método A: Sobre una disolución del ácido FPC (45 mg, 0.286 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2.8 mL) enfriada a 0 °C, se adiciona trietilamina (104 μL , 0.72 mmol) gota a gota, seguida de la amina (-)-**33** (99 mg, 0.286 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (66 mg, 0.372 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (72 mg, 0.372 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se diluye con acetato de etilo (15 mL) y se lava sucesivamente con agua (5 mL), HCl 0.5 N frío (2 x 5 mL), NaHCO_3 saturado (2 x 5 mL), disolución saturada de NaCl (5 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica por CL en columna de gel de sílice eluída con una mezcla AcOEt/éter : 1/1. Se separan dos productos, (-)-**12d** (30 mg, rendimiento 30 %, 2 rotámetros, uno de ellos muy mayoritario) y (-)-**12e** (9 mg, rendimiento 9 %, 2 rotámetros) que se identifican como epímeros en el C2 de la N-formilpiperidina como se discute en 4.2.

(-)-**12d**

[α]_D	- 53.7 (<i>c</i> 0.9, CHCl_3)
P.F.	125-126 °C
^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	8.31 (s, 1H, NH), 8.13 (s, 1H, H19), 7.30 (s, 2H, H15, H15'), 6.72 (s, 1H, H17), 5.37 (dt, 1H, $^3J=5.6$ Hz, $^3J=^4J=1.8$ Hz, H12), 4.91 (t, 1H, $^3J=5.0$ Hz, H6), 3.82 (dt, 1H, $^2J=13.3$ Hz, $^3J=3.0$ Hz, H8), 3.76 (dd ap., 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=3.5$ Hz, H2), 3.50 (dt, 1H, $^2J=12.9$ Hz, $^3J=4.5$ Hz, H2'), 3.18 (td, 1H, $^2J=^3J=13.3$ Hz, $^3J=2.5$

	Hz, H8'), 2.52 (d ap., 1H, $^2J=13.6$ Hz, H11), 2.28 (s, 6H, H18), 2.02-1.40 (m, 11H, H3, H3', H4, H4', H5, H5', H9, H9', H10, H10', H11').
^{13}C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	171.1 (C7), 168.3 (C13), 162.8 (C19), 138.3 (C16), 137.9 (C14), 125.8 (C17), 117.9 (C15), 53.2 (C12), 50.2 (C6), 44.8 (C2), 43.9 (C8), 26.4 (C5), 25.7 (C9), 25.2 (C3), 25.1 (C11), 21.4 (C18), 21.0 (C4), 20.5 (C10).
IR (CHCl ₃) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3306, 2940, 2859, 1652 (+ hombro), 1425. 1645.
HRMS (ESI) m/z	Calculado, C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃ Na 394.21011 (M ⁺ +Na) Encontrado 394.20896
Análisis elemental	Calculado (C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃): C: 67.90; H: 7.87; N: 11.31 Encontrado: C: 67.82; H: 7.85; N: 11.26

(-)-12e

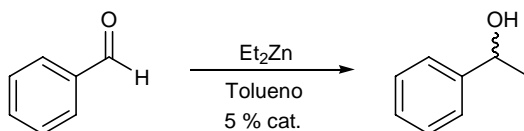
$[\alpha]_D$	-185.2 (<i>c</i> 0.9, CHCl ₃)
^1H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	Rotámero mayoritario: 8.11 (s, 1H, H19), 8.04 (s, 1H, NH), 7.12 (s, 2H, H15, H15'), 6.75 (s, 1H, H17), 5.39 (d ap., 1H, $^3J=6.2$ Hz, H6), 5.22 (d ap., 1H, $^3J=5.9$ Hz, H12), 3.88-3.78 (m, 1H, H8), 3.67 (td, 1H, $^2J=^3J=12.6$ Hz, $^3J=2.7$ Hz, H2), 3.61-3.52 (m, 1H, H2'), 3.15 (td, 1H, $^2J=^3J=13.2$ Hz, $^3J=2.4$ Hz, H8'), 2.29 (s, 6H, H18), 2.32-2.27 (m, 1H, H11), 2.03 (d ap., 1H, $^3J=13.0$ Hz, H5), 2.07-1.38 (m, 10H, H3, H3', H4, H4', H5', H9, H9', H10, H10', H11'). Rotámero minoritario: 8.82 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, H19), 7.37 (s, 2H, H15, H15'), 6.75 (s, 1H, H17), 5.08 (dd, 1H, $^3J=5.9$, 2.2 Hz, H6), 4.63 (d ap., 1H, $^3J=4.2$ Hz, H12), 4.64-4.58 (m, 1H, H8), 3.88-3.78 (m, 1H, H2), 3.61-3.52 (m, 1H, H2'), 2.63 (td, 1H, $^2J=^3J=13.3$ Hz, $^3J=2.8$ Hz, H8'), 2.56 (d ap., 1H, $^2J=13.4$ Hz, H11), 2.30 (s, 6H, H18), 2.07-1.38 (m, 11H, H3, H3', H4, H4', H5, H5', H9, H9', H10, H10', H11').

¹³ C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	Rotámero mayoritario: 171.9 (C7), 168.9 (C13), 161.6 (C19), 138.7 (C16), 137.6 (C14), 125.9 (C17), 117.4 (C15), 53.2 (C12), 48.1 (C6), 44.5 (C2), 43.8 (C8), 25.9 (C3), 25.9 (C5), 25.3 (C11), 25.0 (C9), 21.3 (C18), 20.5 (C4), 20.2 (C10).		
	Rotámero minoritario: 170.2 (C7), 167.3 (C13), 163.5 (C19), 138.4 (C16), 137.9 (C14), 126.0 (C17), 117.9 (C15), 57.1 (C12), 48.4 (C6), 44.0 (C2), 39.9 (C8), 26.8 (C11), 25.6 (C5), 24.9 (C9), 24.6 (C3), 21.4 (C18), 20.6 (C10), 19.9 (C4).		
IR (CHCl ₃) ν (cm ⁻¹)	3352, 2931, 2857, 1656, 1643.		
HRMS (ESI) m/z	Calculado,	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃ Na	394.21011
	(M ⁺ +Na)		
	Encontrado		394.20555
Análisis elemental	Calculado	(C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₃):	C: 67.90; H: 7.87; N: 11.31
	Encontrado:		C: 67.80; H: 7.82; N: 11.33

4.10 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA. EVALUACIÓN DE LOS LIGANDOS QUIRALES EN LA ADICIÓN DE DIETILZINC A BENZALDEHÍDO.

4.10.1 Adición de dietilzinc a benzaldehído

A. Procedimiento experimental



Sobre una disolución del ligando quiral (0.7 mmol) en tolueno anhidro (8 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera estática de argón, se adiciona lentamente Et₂Zn (2.5 mmol) y se agita durante 35 minutos. A continuación, se adiciona gota a gota benzaldehído (1.4 mmol) y se deja agitando durante el tiempo indicado. La reacción se hidroliza con agua (15 mL) y se extrae con diclorometano (20 mL). Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se eliminan los volátiles a presión reducida.

Los resultados se han recogido en las tablas 8 y 9.

B. Método de análisis

El análisis de las mezclas de alcoholes enantioméricos se lleva a cabo por cromatografía de gases en fase estacionaria quiral, en las siguientes condiciones:

Cromatógrafo: Hewlett Packard 5890

Columna: CYCLODEX-B (30m x 0.252mm x 0.25µm)

Flujo de He: 1.1 mL/min

Detector: FID

Temperatura: 120 °C.

Tiempos de retención^{*}: Benzaldehído: 2.5 min.

Alcohol (*R*): 7.9 min.

Alcohol (*S*): 8.2 min.

Los rendimientos de las reacciones y los excesos enantioméricos están indicados en las tablas en la discusión de resultados.

C. Experimentos de correlación ee ligando / ee producto

Se preparan disoluciones de concentración conocida de los ligandos quirales (-)-**5a** y (+)-**7** (0.023 M en tolueno anhidro) y se mezclan en distintas proporciones para obtener catalizadores con distintos excesos enantioméricos (tabla 21). Con estas disoluciones se realizan las pruebas catalíticas tal y como se indica en el procedimiento experimental.

^{*} Las configuraciones de los alcoholes se han obtenido por comparación con los datos bibliográficos del poder rotatorio.

Tabla 21.

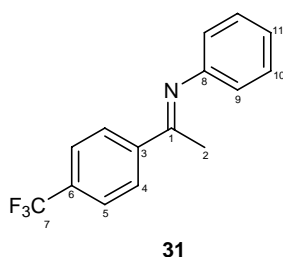
Muestra	V (μL) (-)	V (μL) (+)	ee cat (-)	ee obs.	t _{reacción}	% conversión
1	150	150	0	0	24	88.2
2	180	120	20	49.1	24	91.4
3	210	90	40	62.2	24	94.8
4	255	45	70	71.4	24	96.1
5	300	0	100	76.7	24	100

Se observa que la correlación ee ligando / ee producto no es lineal sino que se aprecia un Efecto No Lineal positivo (+)-NLE (el ee del producto es mayor siempre al ee del ligando utilizado) –véase 3.1.3.B, figura 52-.

4.11 ORGANOCATÁLISIS. EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES EN LA ACTIVACIÓN DE SILANOS: REDUCCIÓN DE *N*-{(1*E*)-1-[4-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]ETILIDEN}ANILINA Y 4'-TRIFLUOROMETILACETOFENONA.

A. Procedimiento experimental

4.11.1. Síntesis de *N*-{(1*E*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etiliden}anilina, 31.¹⁴³

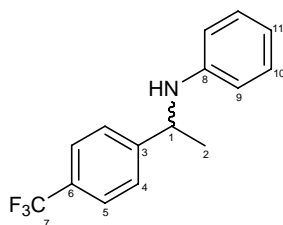


Una mezcla de *p*-trifluorometilacetofenona (300 mg, 1.59 mmol), anilina (144 μL, 1.59 mmol), NaHCO₃ (655 mg, 7.79 mmol) y tamices moleculares activados (1.2 g, 4 Å) en tolueno anhidro (5 mL) se calienta a 80 °C durante 16 horas en atmósfera de argón.

La mezcla se filtra a través de celita y se lava con CH₂Cl₂. El filtrado se evapora a presión reducida y el producto se recrystaliza de hexano para obtener la imina **31** pura (333 mg, rendimiento 80 %).

P.F.	68-69 °C
¹H-RMN (CDCl ₃ , 300 MHz)	8.10 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H4, H4'), 7.72 (sistema AA'XX', 2H, ³ J=8.2 Hz, H5, H5'), 7.39 (dd, 2H, ³ J=8.2, 7.4 Hz, H10), 7.13 (tt, 1H, ³ J=7.4 Hz, ⁴ J=1.1 Hz, H11), 6.82 (dd, 2H, ³ J=8.2 Hz, ⁴ J=1.1 Hz, H9), 2.28 (s, 3H, H2).
¹³C-RMN (CDCl ₃ , 75 MHz)	164.3 (C1), 151.1 (C8), 142.6 (C3), 132.1 (² J _{C-F} =32.5 Hz, C6), 129.0 (C10), 127.5 (C4), 125.3 (³ J _{C-F} =3.7 Hz, C5), 124.0 (¹ J _{C-F} =272.6 Hz, C7), 123.6 (C11), 119.2 (C9), 17.4 (C2).
IR (CHCl ₃) ν(cm ⁻¹)	1630, 1331, 1115.
Análisis elemental	Calculado (C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N): C: 68.44; H: 4.59; N: 5.32 Encontrado: C: 68.48; H: 4.62; N: 5.38

4.11.2. Reducción de *N*-{(1*E*)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etiliden}anilina **31** con triclorosilano

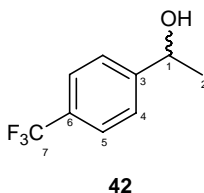


32

Sobre una disolución de la imina **31** (0.15 mmol) y el ligando quiral correspondiente (0.015 mmol) en CHCl₃ anhidro (o CH₂Cl₂, o tolueno, 0.75 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona triclorosilano (0.28 mmol) gota a gota y se agita durante toda la noche a -20 °C (ó a temperatura ambiente) bajo atmósfera de argón. La reacción se hidroliza con NaHCO₃ (2 mL) y el producto **32** se extrae con acetato de etilo (3 x 3 mL). Los extractos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	7.59 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.4$ Hz, H4, H4'), 7.50 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.4$ Hz, H5, H5'), 7.11 (dd, 2H, $^3J=8.5$ Hz, $^3J=7.4$ Hz, H10), 6.68 (tt, 1H, $^3J=7.4$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H11), 6.48 (dd, 2H, $^3J=8.5$ Hz, $^4J=1.0$ Hz, H9), 4.54 (c, 1H, $^3J=6.8$ Hz, H1), 4.09 (s, 1H, NH), 1.54 (d, 3H, $^3J=6.8$ Hz, H2).
^{13}C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz)	146.8 (C8), 142.4 (C3), 138.1 (c, $^2J=29.8$ Hz, C6), 129.2 (C10), 126.2 (C4), 125.7 (c, $^3J_{\text{C-F}}=3.8$ Hz, C5), 118.6 (c, $^1J=248.0$ Hz, C7), 117.7 (C11), 113.3 (C9), 53.3 (C1), 25.0 (C2).
IR (CHCl_3) $\nu(\text{cm}^{-1})$	3408, 1236, 1162, 750, 694
Análisis elemental	Calculado ($\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$): C: 67.91; H: 5.32; N: 5.28 Encontrado: C: 67.80; H: 5.41; N: 5.33

4.11.3. Reducción de 4'-trifluorometilacetofenona, **41**



Sobre una disolución de 4'-trifluorometilacetofenona **41** (0.16 mmol) y el ligando quiral correspondiente (0.016 mmol) en CHCl_3 anhidro (0.75 mL), enfriada a 0 °C, se adiciona triclorosilano (0.48 mmol) gota a gota y se agita durante toda la noche a -20 °C bajo atmósfera de argón. La reacción se hidroliza con agua destilada (2 mL) y el producto **42** se extrae con acetato de etilo (3 x 3 mL). Los extractos se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida.

^1H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz)	7.62 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.1$ Hz, H4, H4'), 7.50 (sistema AA'XX', 2H, $^3J=8.1$ Hz, $^4J_{\text{H-F}}=0.6$ Hz, H5, H5'), 4.98 (c, 1H, $^3J=6.5$ Hz, H1), 1.54 (d, 3H, $^3J=6.5$ Hz, H2).
--	--

B. Método de análisis

El análisis de las aminas enantioméricas se lleva a cabo por cromatografía de gases quiral, en las siguientes condiciones:

Cromatógrafo: Hewlett Packard 5890

Columna: CYCLODEX-B (30m x 0.252mm x 0.25 μ m)

Flujo: 1.1 mL/min

Detector: FID

Temperatura: 125 °C (2min), luego 1°C/min hasta 200 °C.

Tiempos de retención: Imina: 32.4 min.

Amina (*S*): 35.7 min.

Amina (*R*): 36.0 min.

Los rendimientos de las reacciones y los excesos enantioméricos están indicados en las tablas 8 y 9 en la discusión de resultados.

El análisis de los alcoholes enantioméricos se lleva a cabo por cromatografía de gases quiral, en las siguientes condiciones:

Cromatógrafo: Hewlett Packard 5890

Columna: CYCLODEX-B (30m x 0.252mm x 0.25 μ m)

Flujo: 1.1 mL/min

Detector: FID

Temperatura: 125 °C (2min), luego 1°C/min hasta 180 °C

Tiempos de retención: Cetona: 3.1 min.

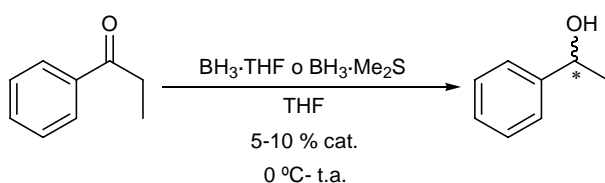
Alcohol (*S*): 5.9 min.

Alcohol (*R*): 8.3 min.

4.12 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA. EVALUACIÓN DE LOS LIGANDOS QUIRALES EN LA REDUCCIÓN DE PROPIOFENONA CON BORANO.

A. Procedimiento experimental

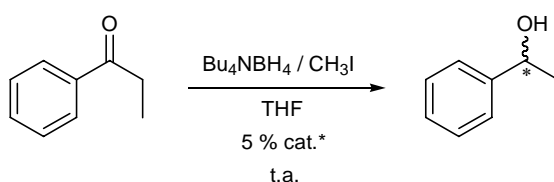
4.12.1. Reducción de propiofenona con $BH_3 \cdot THF$ y $BH_3 \cdot Me_2S$ comerciales



Sobre una disolución del ligando quiral (0.06-0.1 mmol) en THF anhidro, (y, si procede, de $Ti(i-PrO)_4$ previamente añadido a la disolución de ligando), a 0°C o temperatura ambiente y bajo atmósfera estática de argón, se adiciona lentamente el borano (0.6 mmol) y se agita durante 5 minutos. A continuación se adiciona gota a gota mediante una bomba automática de jeringa (5 min-2 horas), propiofenona (0.6-1 mmol) y se mantiene la agitación durante el tiempo indicado (10 min).*

La reacción se hidroliza cuidadosamente con HCl 1M y se extrae con diclorometano. Se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

4.12.2. Reducción de propiofenona con $BH_3 \cdot THF$ generado *in situ*



Sobre una disolución de borohidruro de tetrabutilamonio (0.6 mmol) y del ligando quiral (0.037 mmol) en THF anhidro, bajo atmósfera estática de argón y a temperatura ambiente, se adiciona yoduro de metilo, gota a gota, y se agita durante 30 minutos, observándose burbujeo de metano. A continuación se adiciona, gota a gota por medio de

* Se ensayaron varias condiciones. Entre paréntesis se indican los intervalos en la cantidad de reactivo y los tiempos de adición.

una bomba de jeringa, propiofenona (0.75 mmol) disuelta en THF anhidro, y se agita durante el tiempo indicado^{*}. La reacción se hidroliza cuidadosamente con HCl 1M y se extrae con diclorometano. Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

B. Método de análisis

El análisis de las mezclas de alcoholes enantioméricos se lleva a cabo por cromatografía de gases en fase estacionaria quiral, en las siguientes condiciones:

Cromatógrafo: Hewlett Packard 5890

Columna: CYCLODEX-B (30m x 0.252mm x 0.25μm)

Flujo de He: 1.1 mL/min

Detector: FID

Temperatura: 120 °C

Tiempos de retención:^{**} Benzaldehído: 2.5 min.

Alcohol (*R*): 7.9 min.

Alcohol (*S*): 8.2 min.

Los rendimientos de las reacciones y los excesos enantioméricos están indicados en la tabla del apéndice.

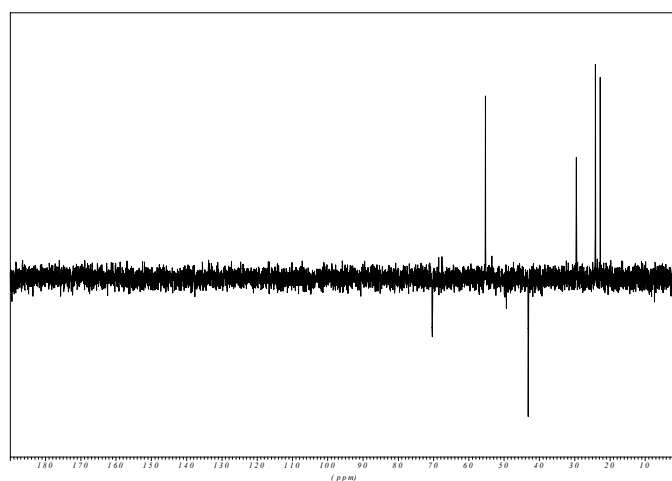
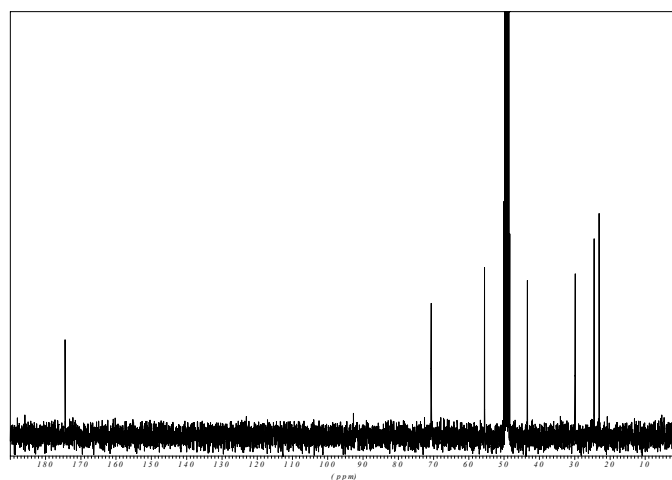
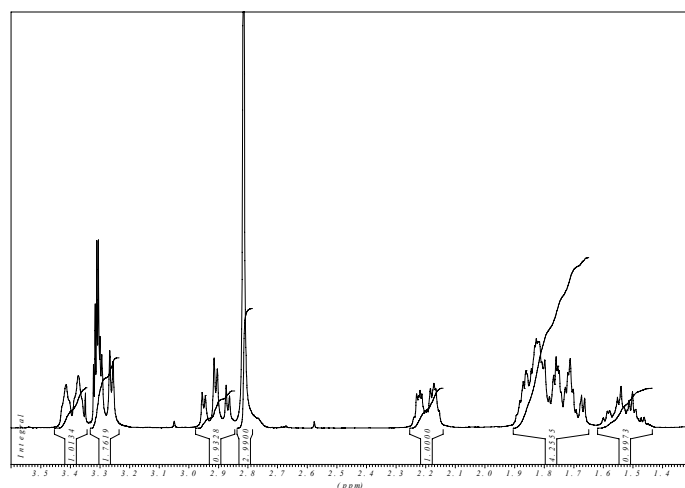
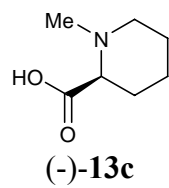
^{*} Las concentraciones de cetona, temperatura y tiempos de adición están indicados en la tabla del apéndice.

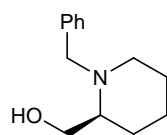
^{**} Las configuraciones de los alcoholes se han obtenido por comparación con los datos bibliográficos del poder rotatorio.

Anexos

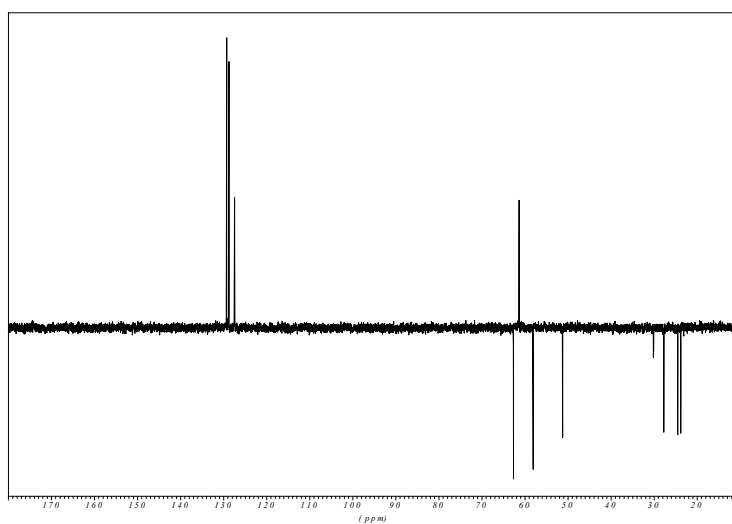
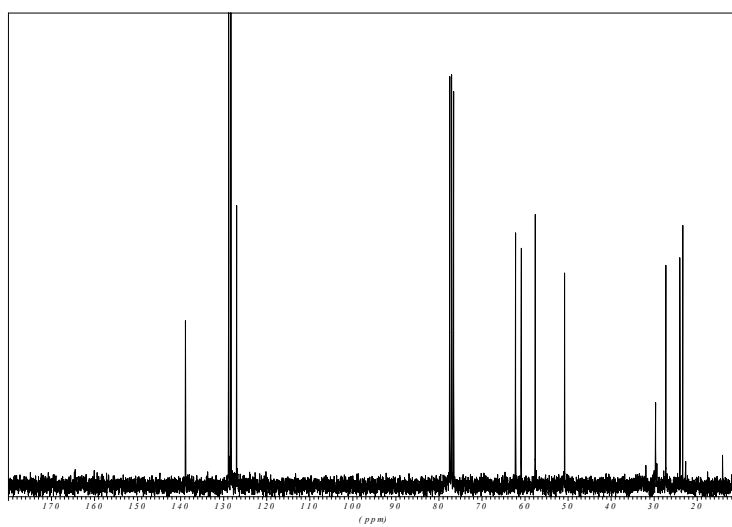
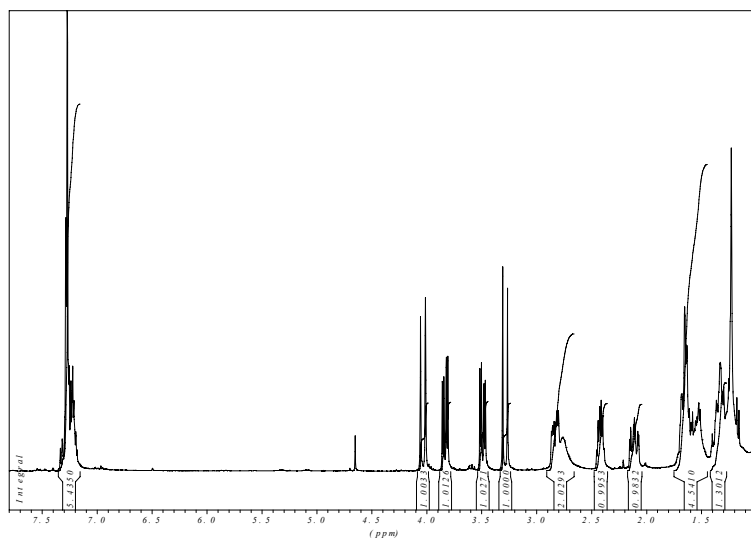
ANEXO A. Selección de espectros.

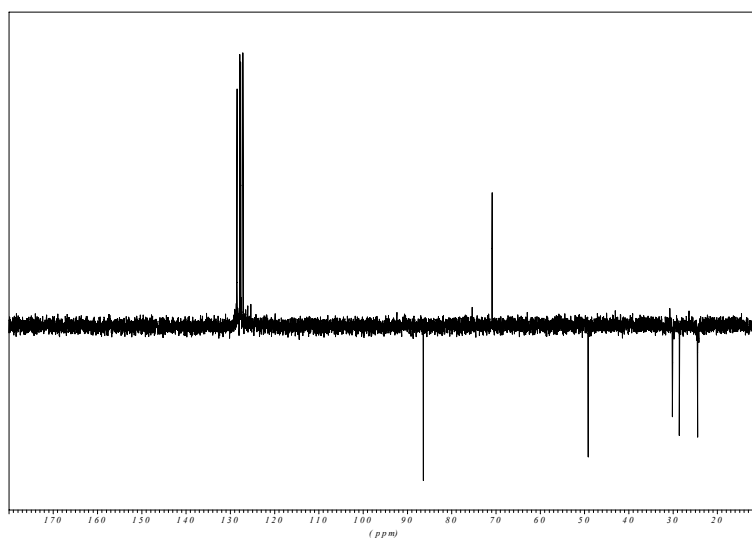
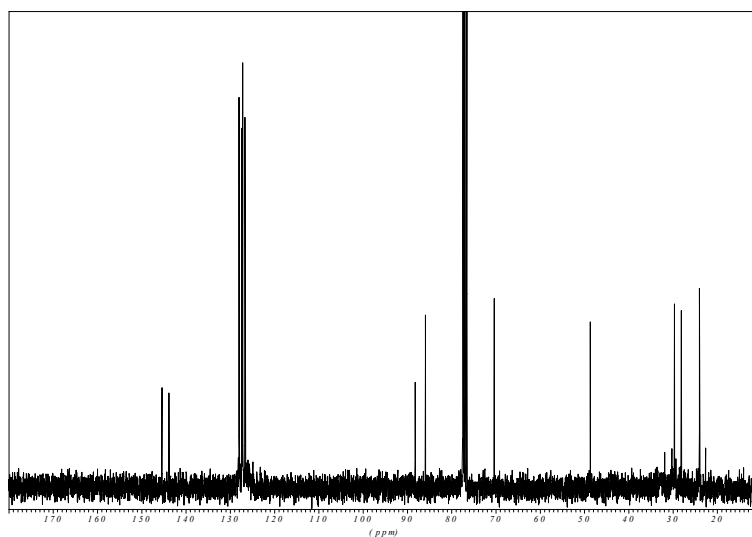
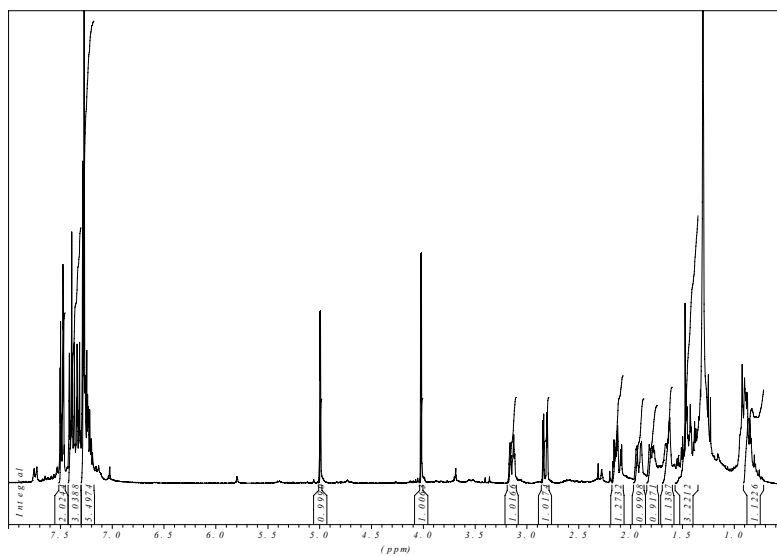
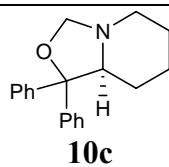
Selección de espectros de algunos de los compuestos sintetizados en este Memoria



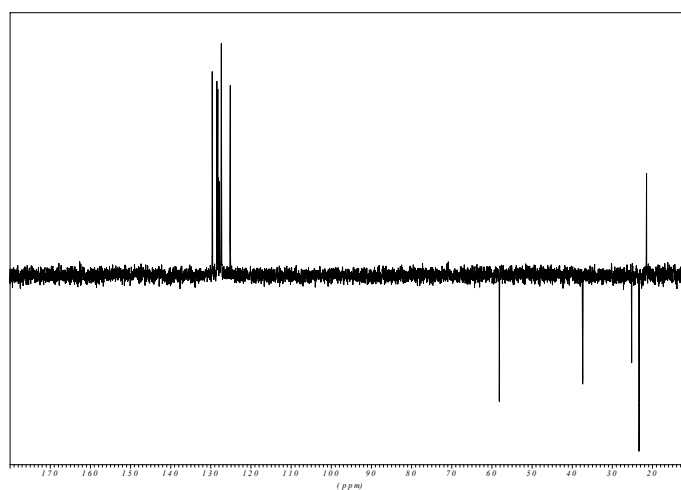
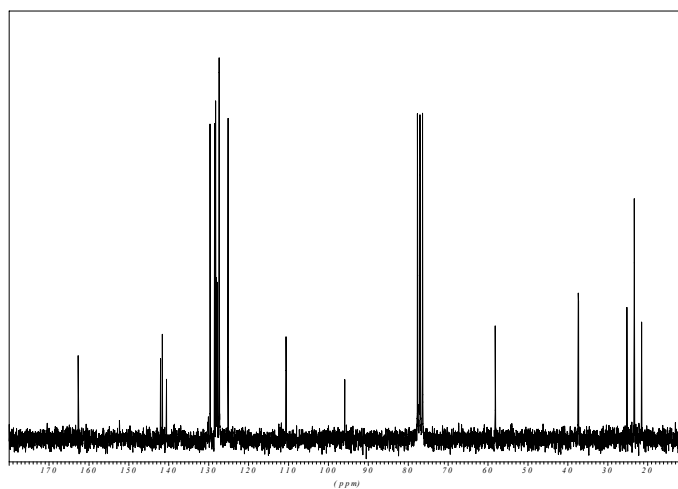
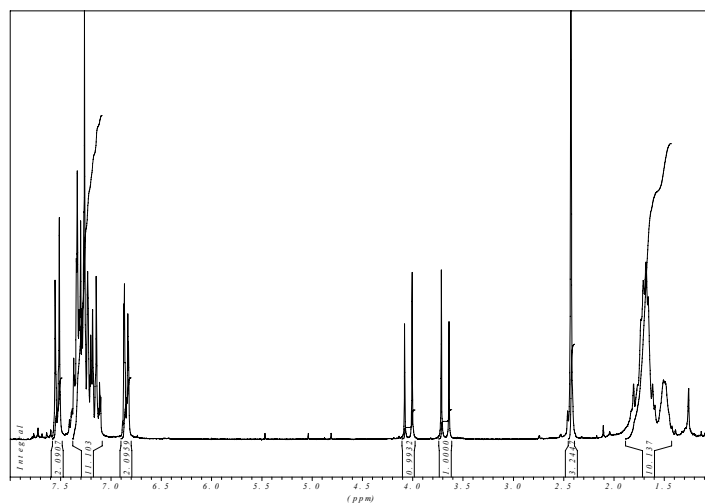


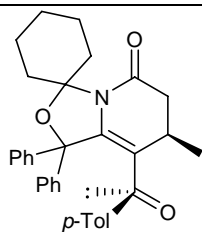
(-)-9b



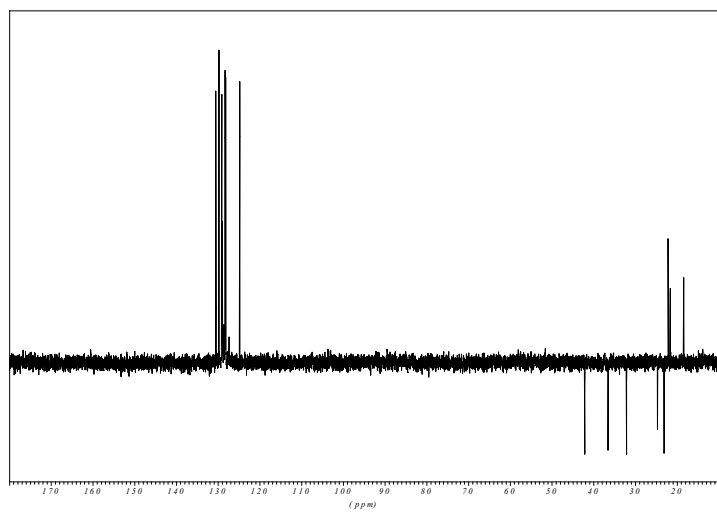
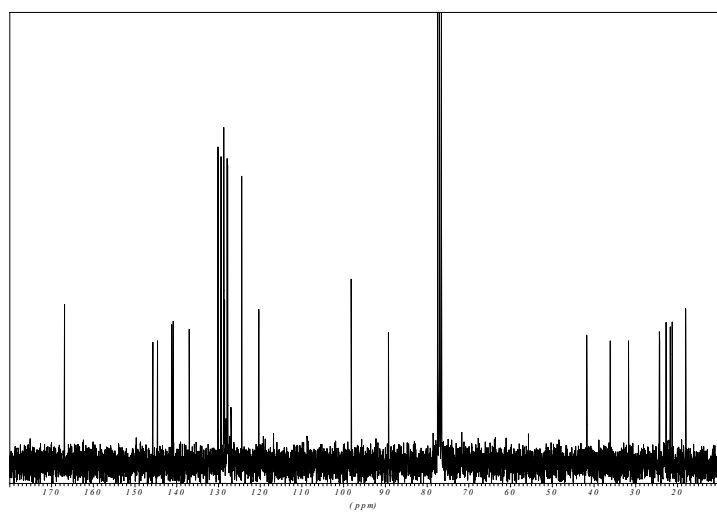
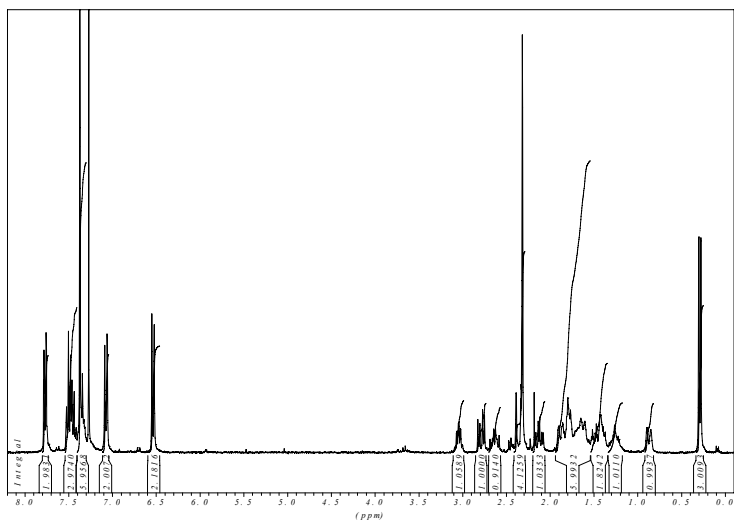


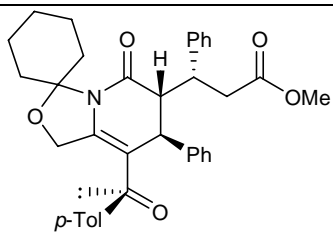
(+)-1b



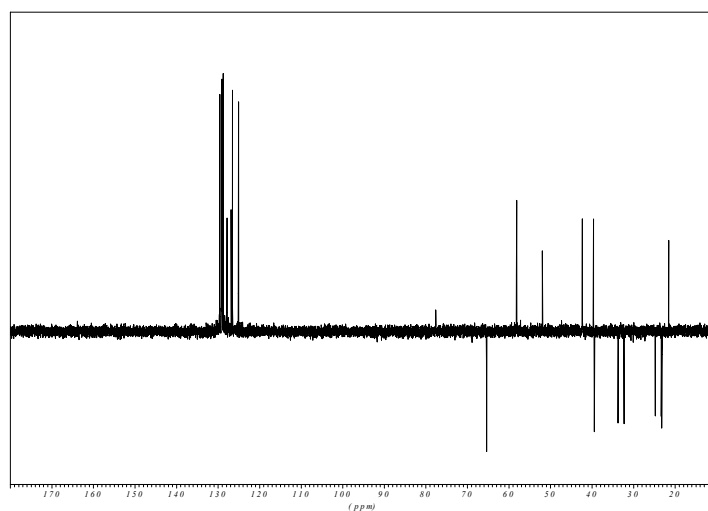
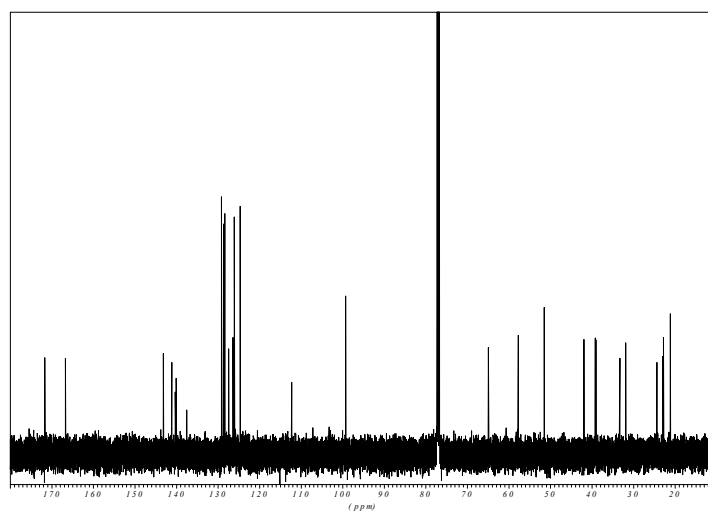
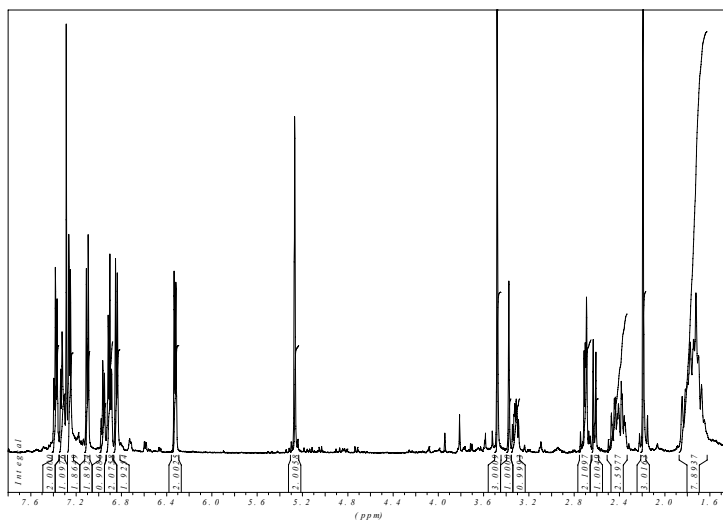


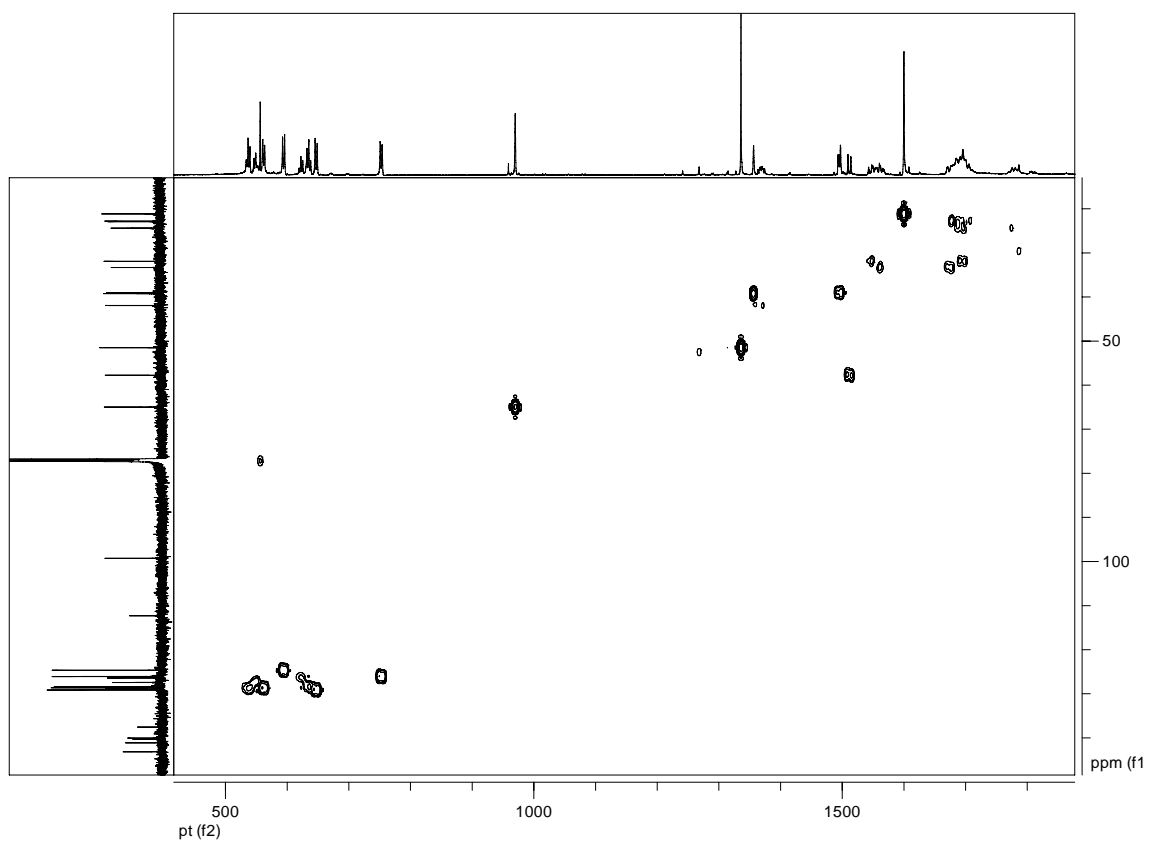
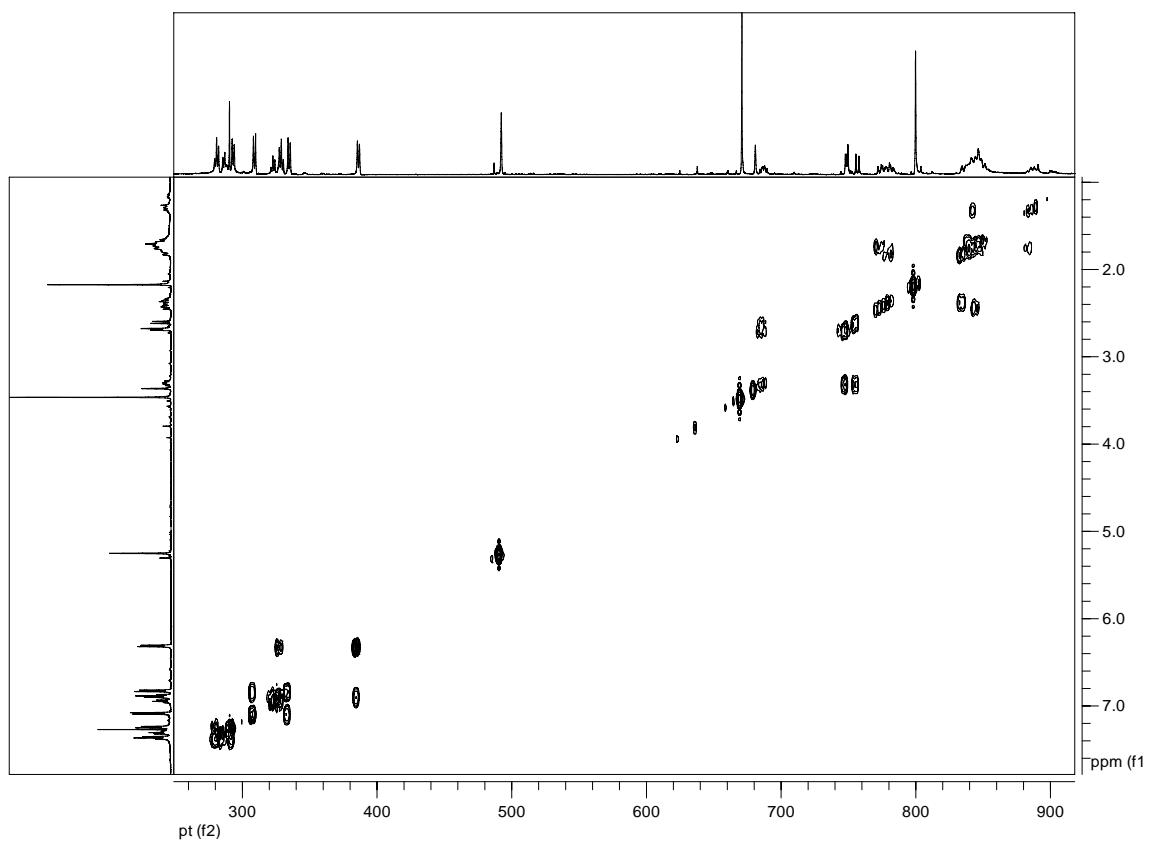
(-)-3f

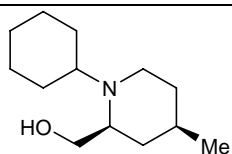




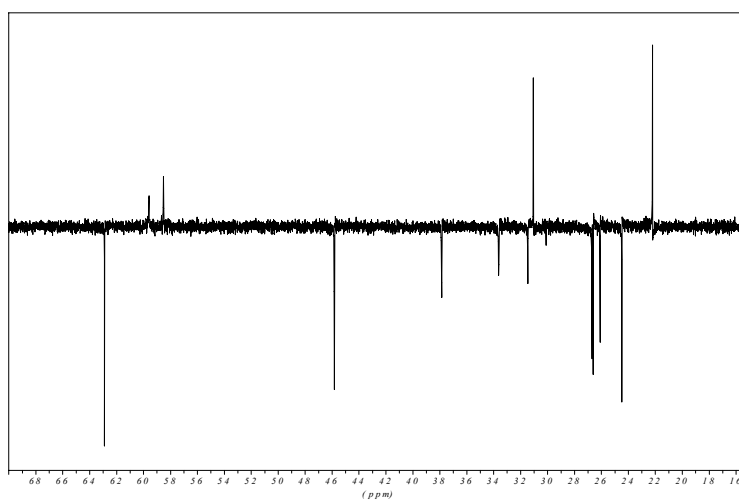
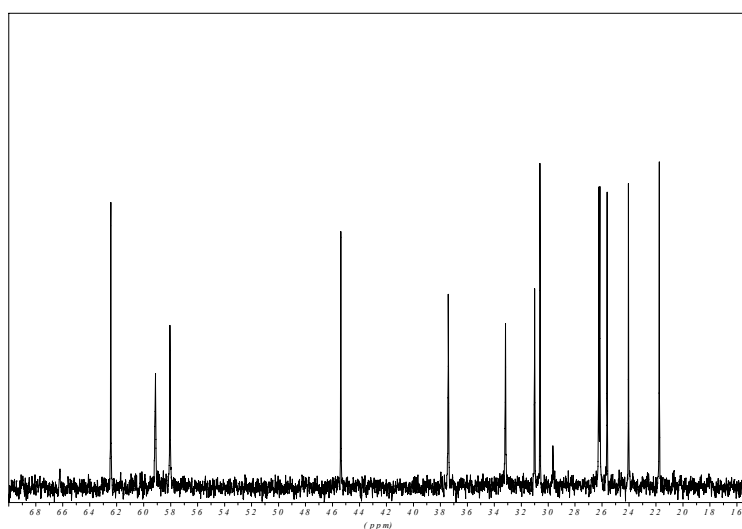
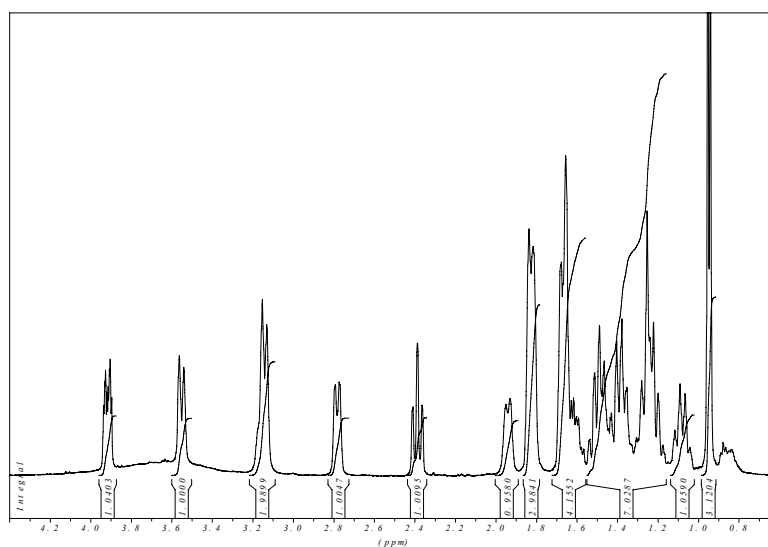
(+)-3j-β

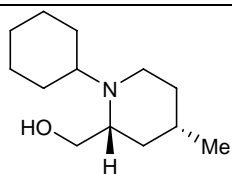




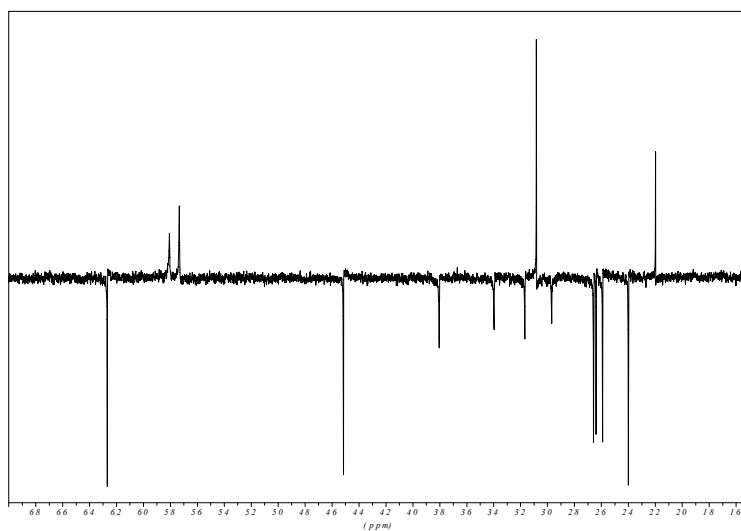
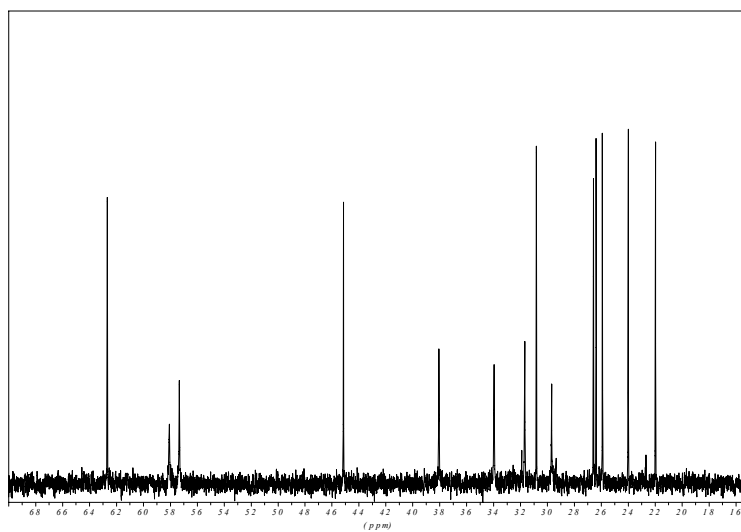
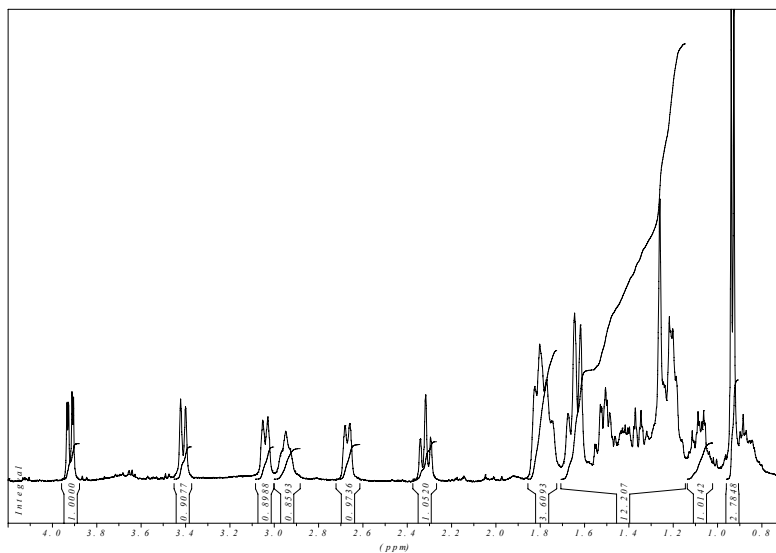


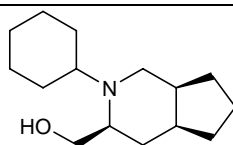
(-)-5a



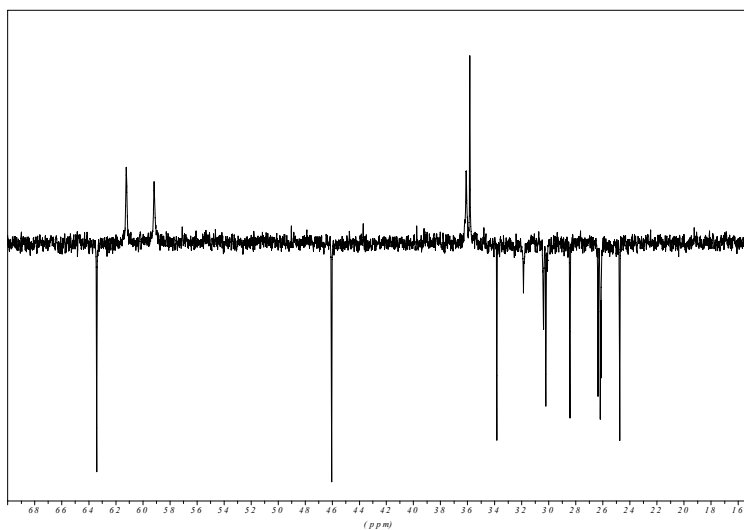
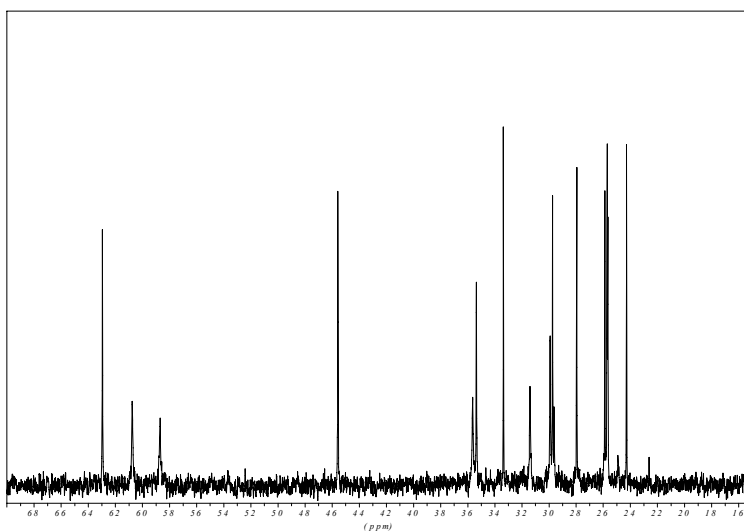
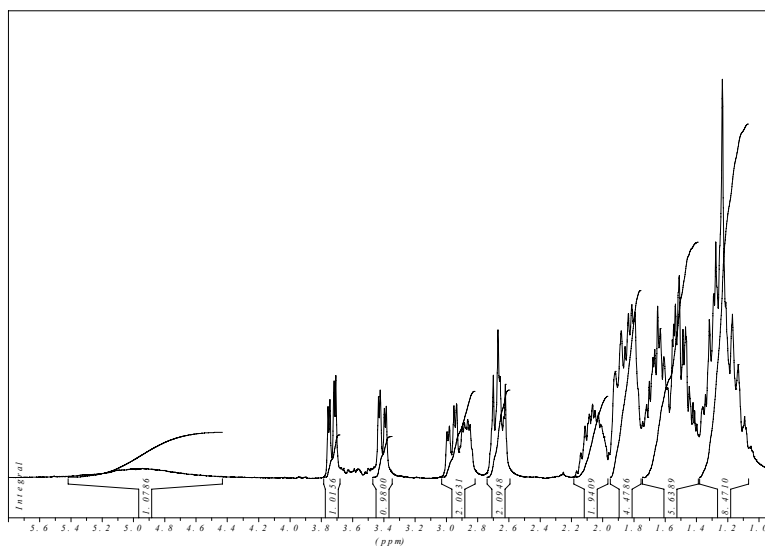


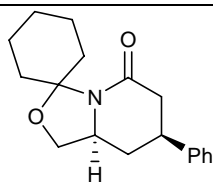
(-)-7



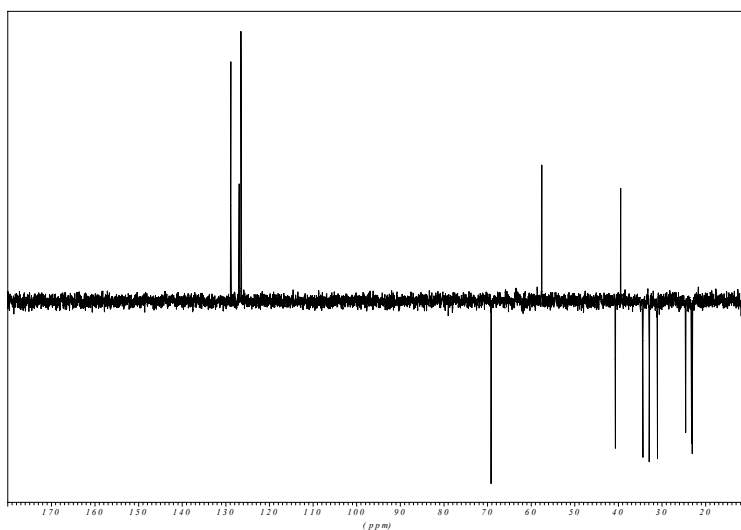
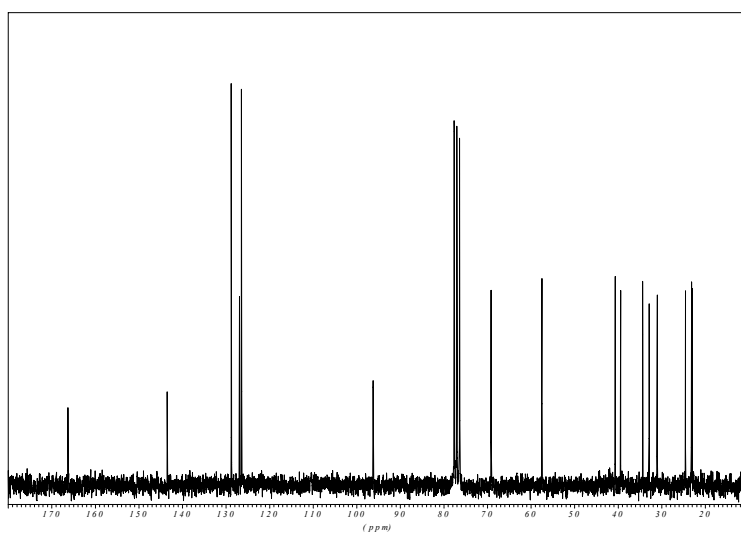
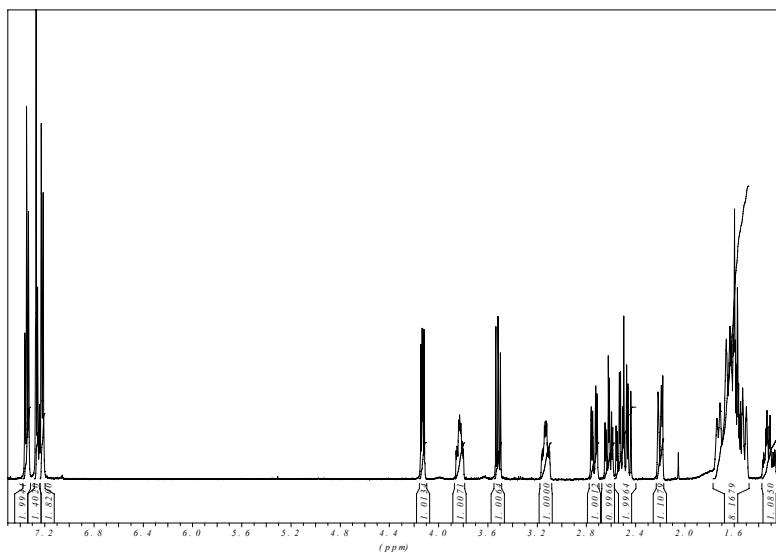


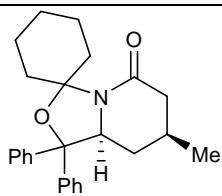
(-)-5c



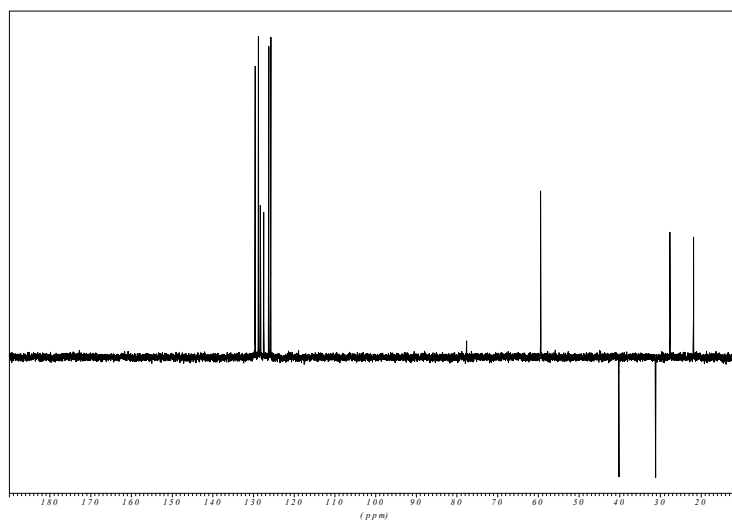
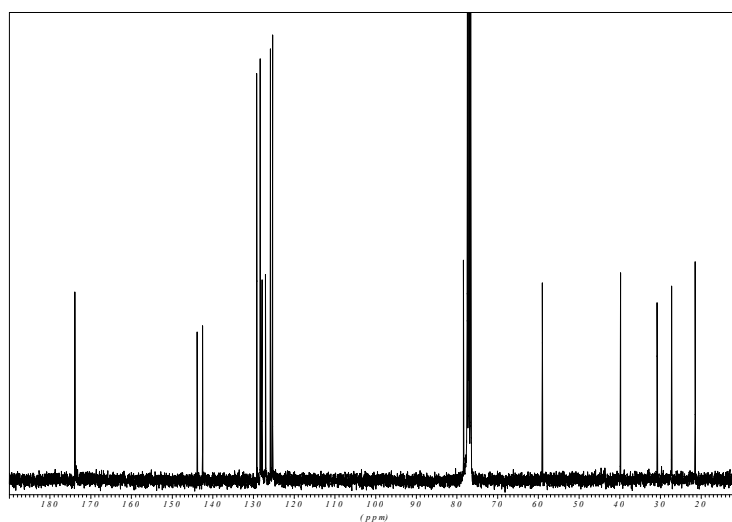
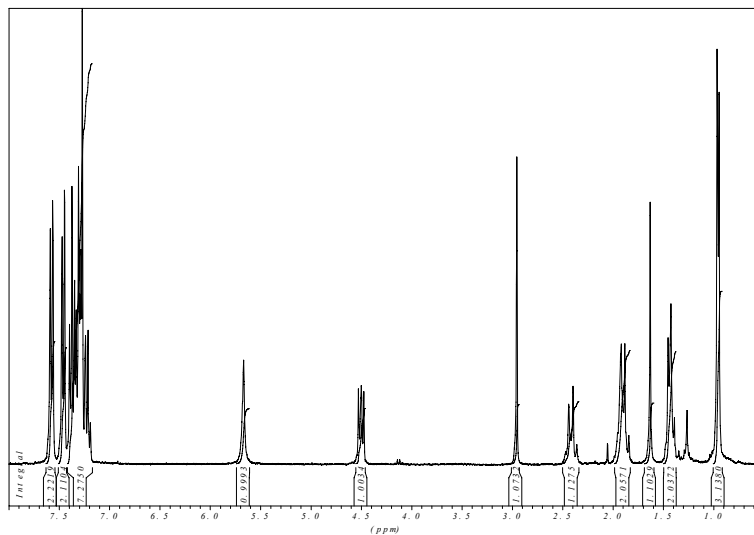


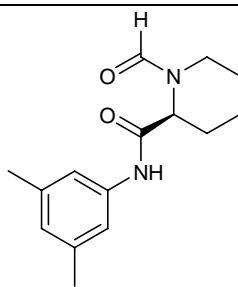
(+)-14b



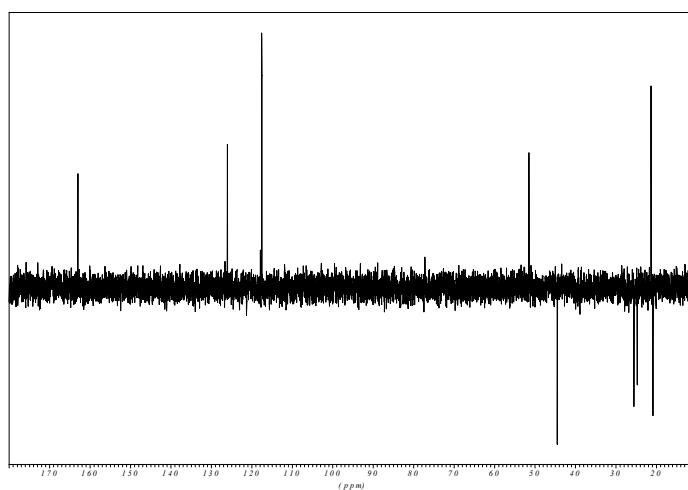
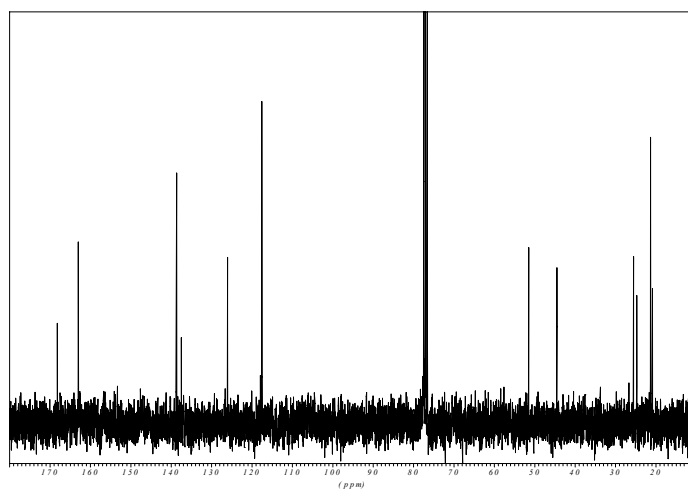
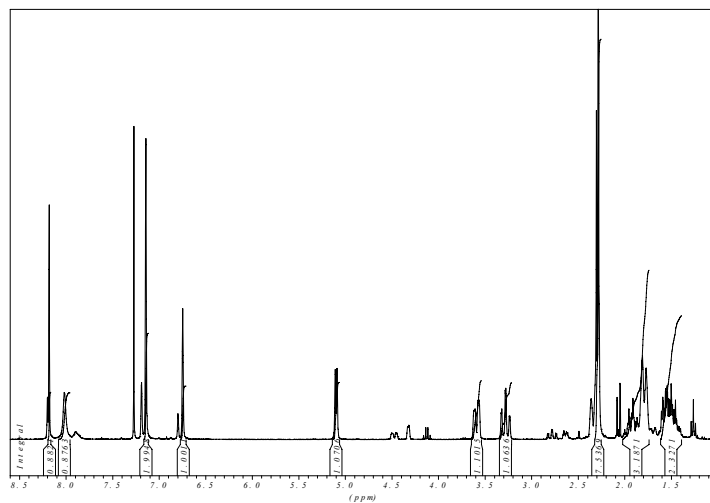


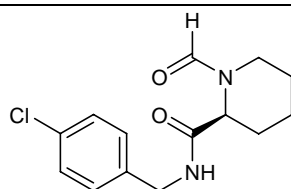
14f



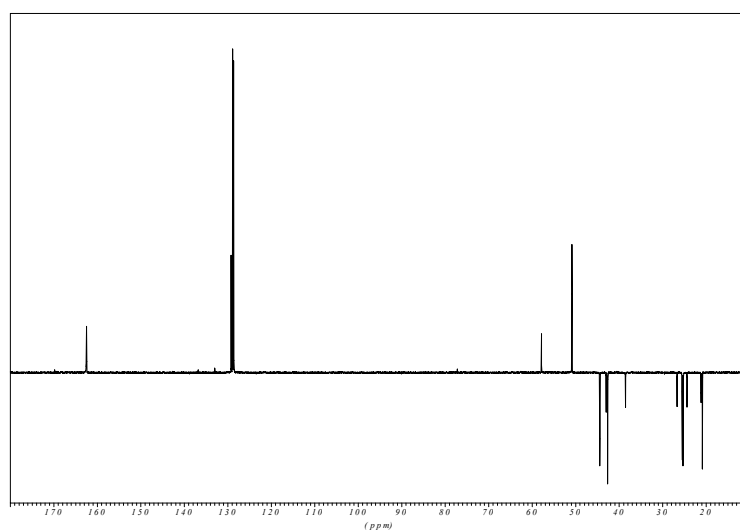
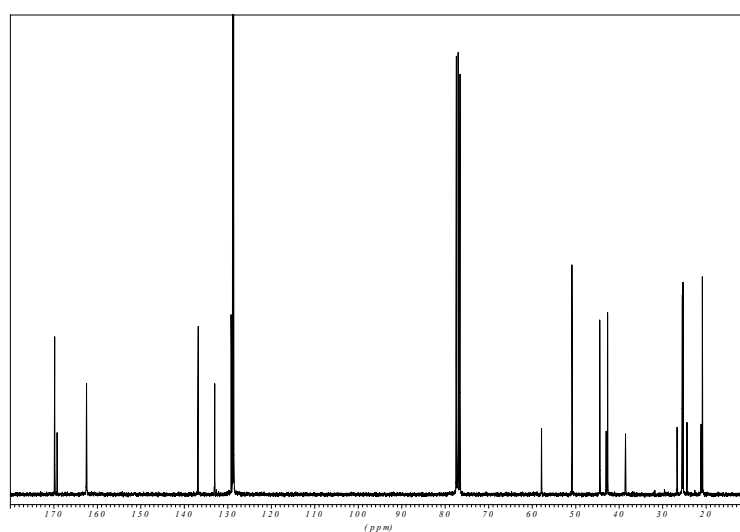
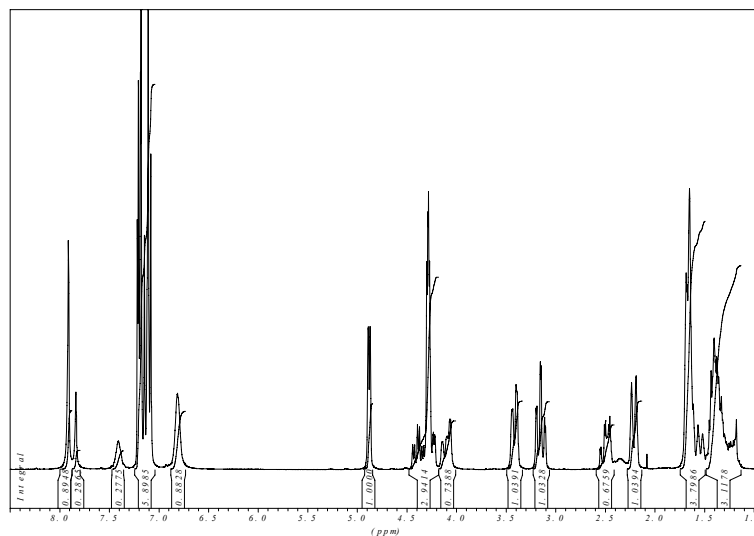


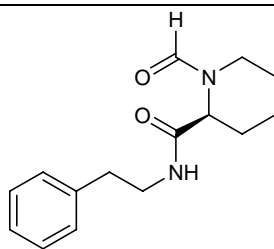
(-)-11a



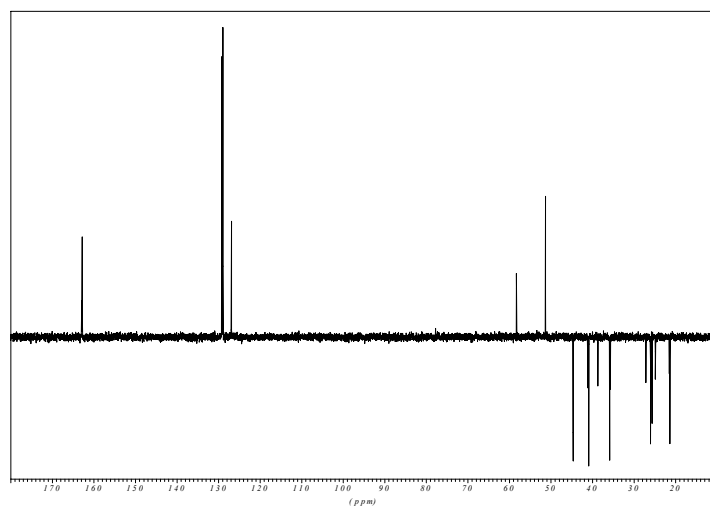
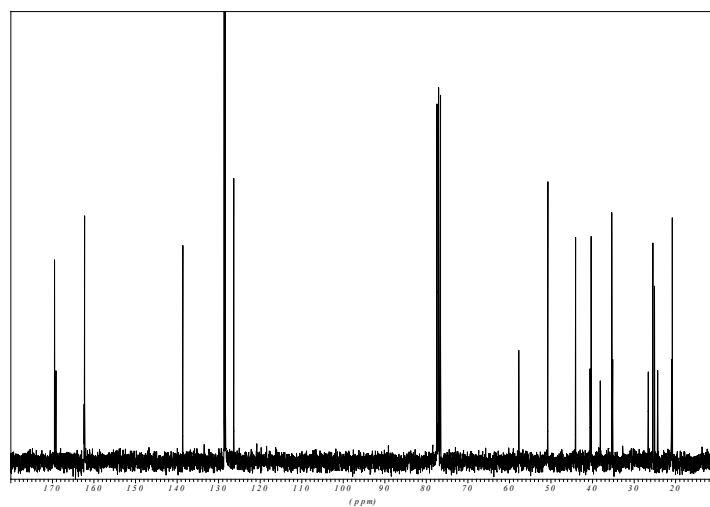
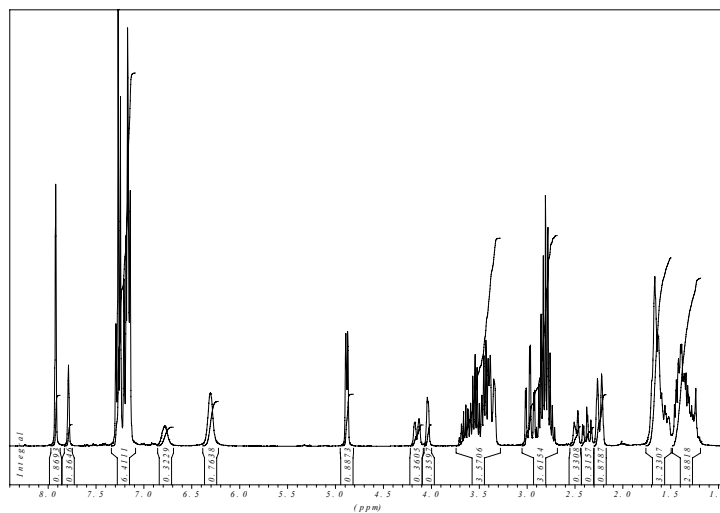


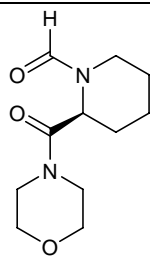
(-)-11d



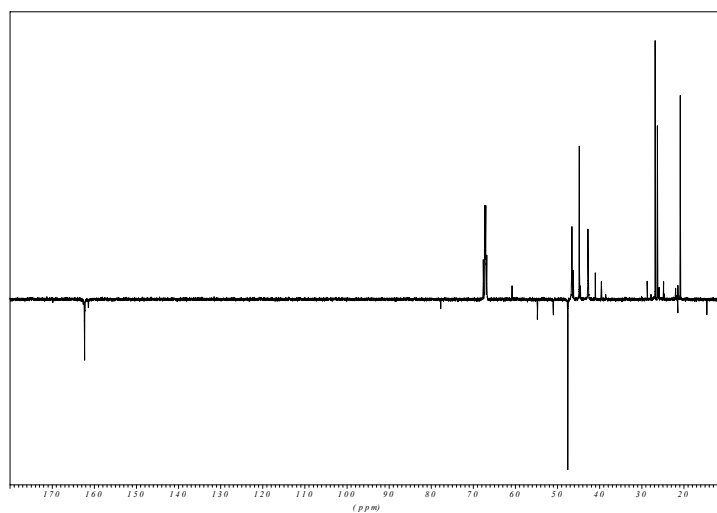
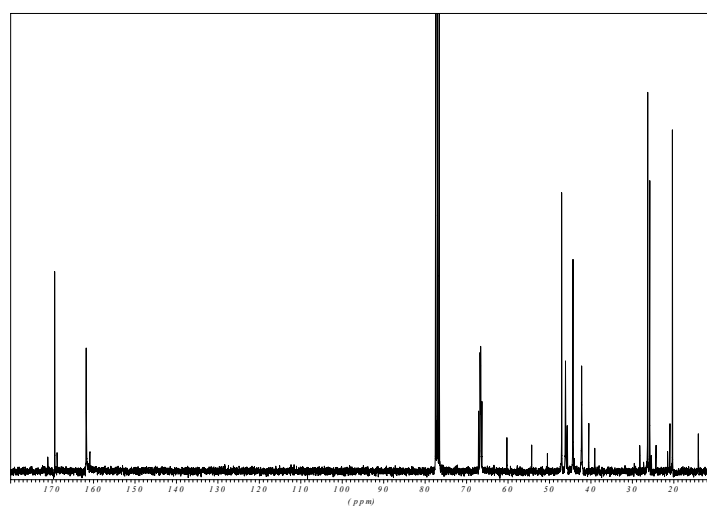
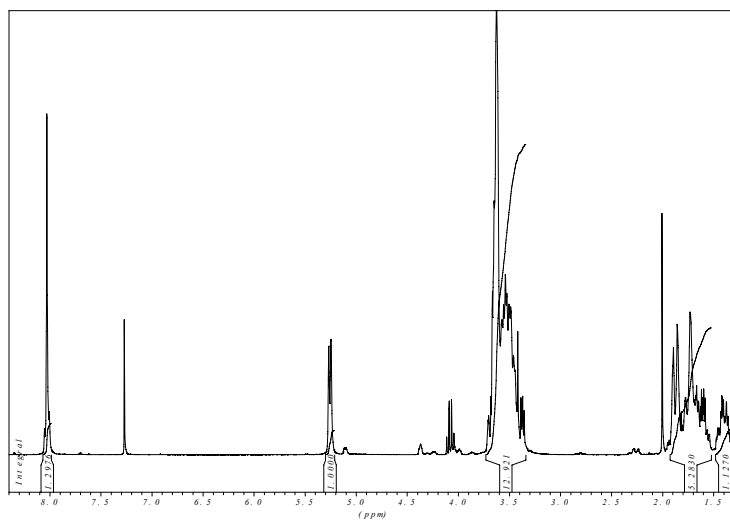


(-)-11f

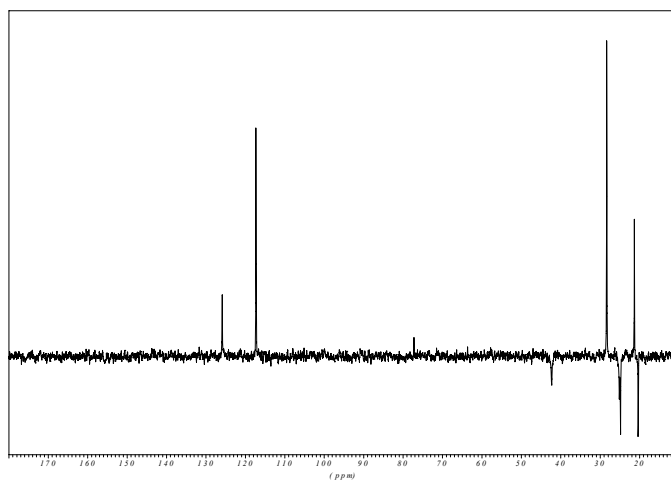
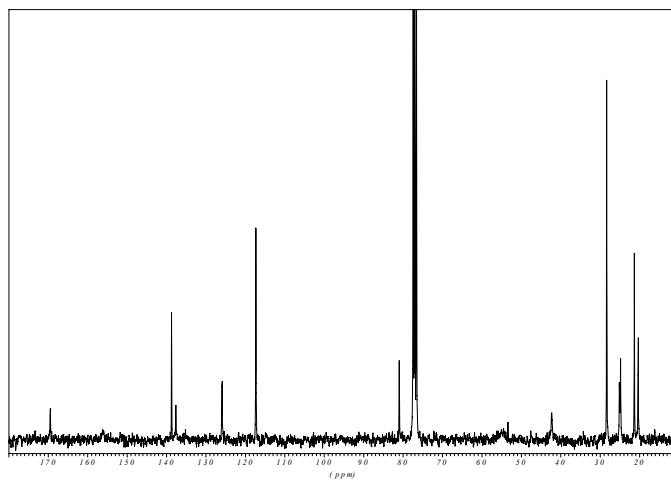
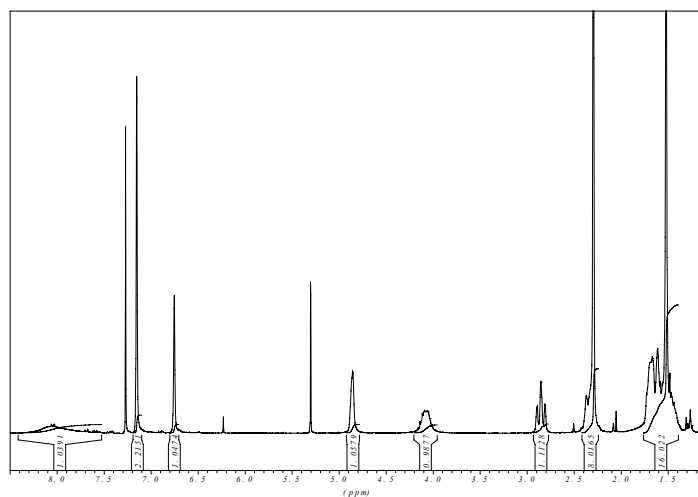


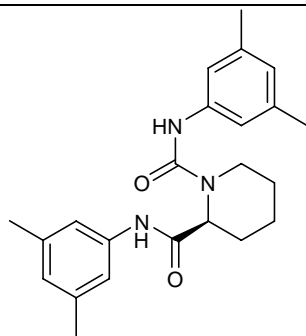


(-)-11h

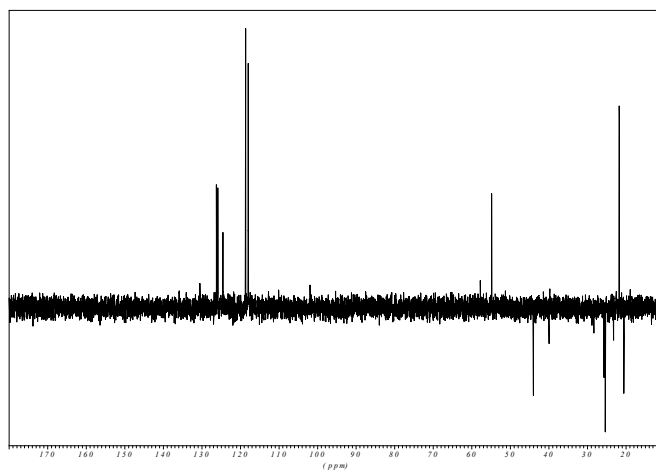
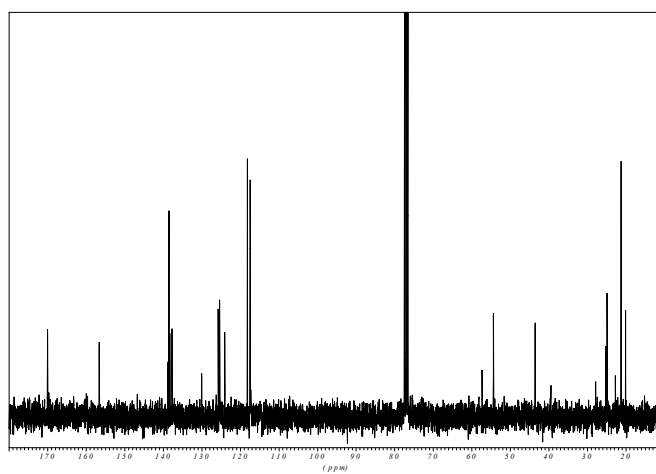
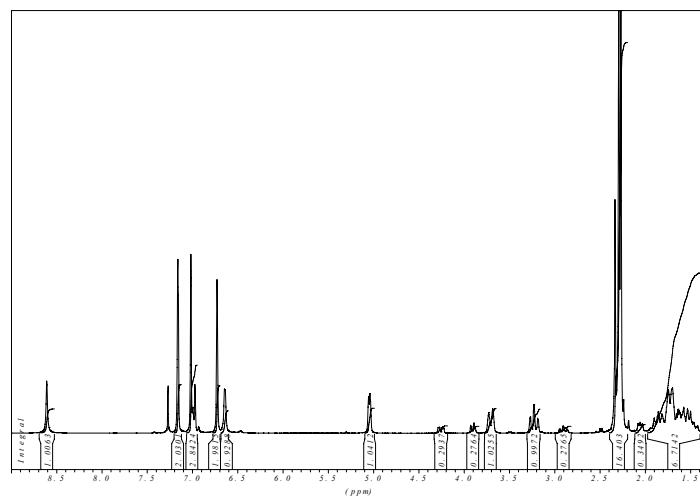


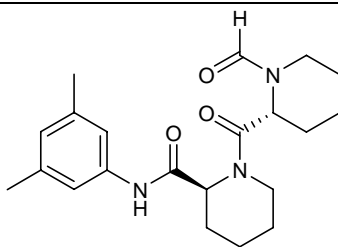
(-)-12a



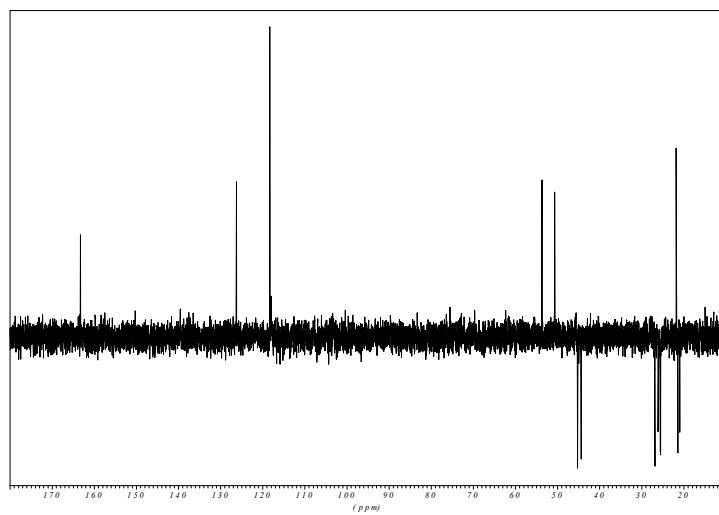
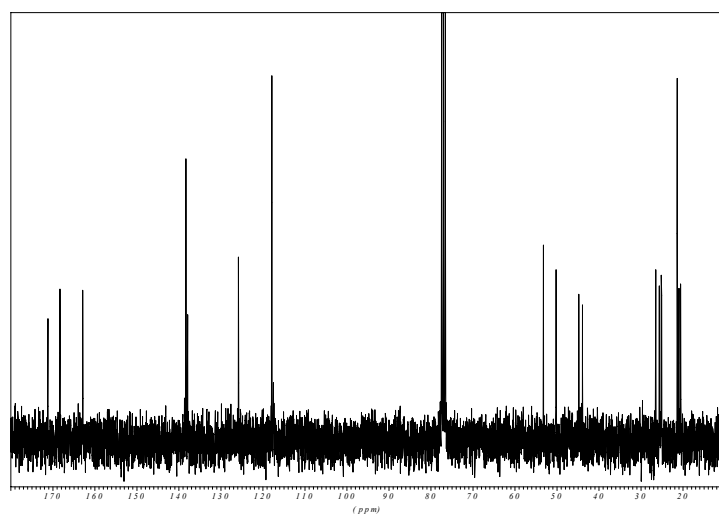
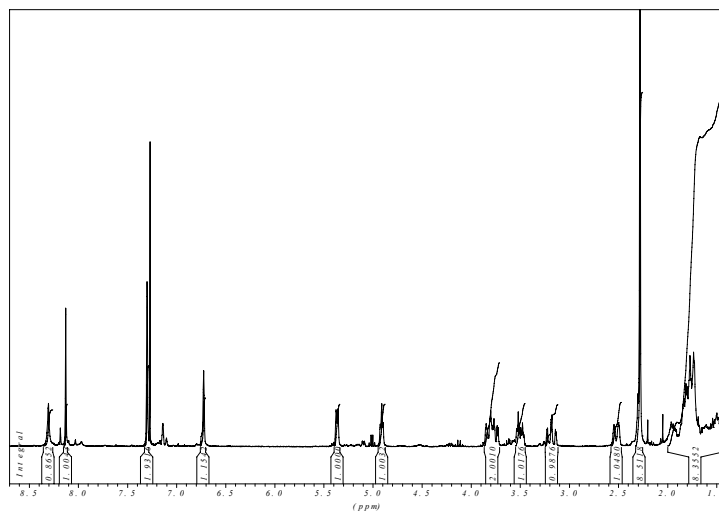


(-)-12c





(-)-12d



ANEXO B. Datos cristalográficos del compuesto (+)-3j-β

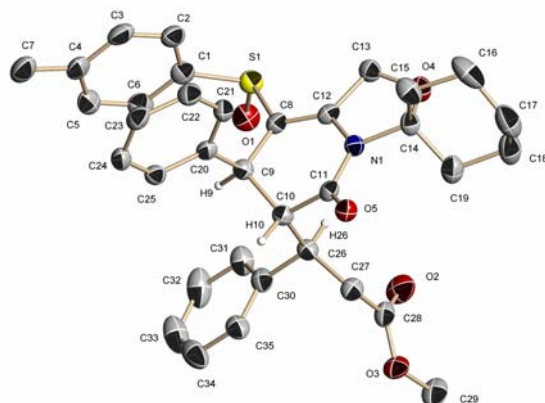


Diagrama OPTeP de (+)-3j-β.

Tabla 22. Datos cristalográficos y refinamiento.

Fórmula molecular	C35 H37 N O5 S		
Peso molecular	583.72		
Temperatura	100(2) K		
Longitud de onda	1.54178 Å		
Sistema cristalográfico	Hexagonal		
Grupo espacial	P6(1)		
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.2910(5) Å	α= 90°	
	b = 11.2910(5) Å	β= 90°	
	c = 40.822(3) Å	γ = 120°	
Volumen	4507.0(4) Å ³		
Z	6		
Densidad (calculada)	1.290 Mg/m ³		
Coefficiente de absorción	1.309 mm ⁻¹		
F(000)	1860		
Tamaño del cristal	0.14 x 0.08 x 0.06 mm ³		
Rango de hkl	-9<=h<=13, -13<=k<=9, -35<=l<=46		
Reflexiones medidas	13464		
Reflexiones independientes	4333 [R(int) = 0.0619]		
Amplitud de theta = 71.25°	95.8 %		
Corrección de absorción	Semi-empirical from equivalents		
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²		
Datos / restricciones / parámetros	4333 / 1 / 381		
Bondad en F ²	0.981		

Tabla 22. Datos cristalográficos y refinamiento (continuación)

Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0536, wR2 = 0.1287
Índices R (todos los datos)	R1 = 0.0698, wR2 = 0.1376
Parámetro de estructura absoluta	0.00(3)
Mayor diferencia entre pico y valle	0.254 and -0.214 e.Å ⁻³

Tabla 23. Distancias de enlace (Å).

S(1)-O(1)	1.492(3)	C(16)-C(17)	1.537(8)
S(1)-C(8)	1.775(4)	C(16)-H(16A)	0.9900
S(1)-C(1)	1.798(5)	C(16)-H(16B)	0.9900
N(1)-C(11)	1.386(5)	C(17)-C(18)	1.484(8)
N(1)-C(12)	1.387(5)	C(17)-H(17A)	0.9900
N(1)-C(14)	1.493(5)	C(17)-H(17B)	0.9900
O(2)-C(28)	1.201(5)	C(18)-C(19)	1.524(6)
O(3)-C(28)	1.341(5)	C(18)-H(18A)	0.9900
O(3)-C(29)	1.449(5)	C(18)-H(18B)	0.9900
O(4)-C(13)	1.425(5)	C(19)-H(19A)	0.9900
O(4)-C(14)	1.428(5)	C(19)-H(19B)	0.9900
O(5)-C(11)	1.218(4)	C(20)-C(21)	1.381(6)
C(1)-C(2)	1.376(7)	C(20)-C(25)	1.396(5)
C(1)-C(6)	1.384(6)	C(21)-C(22)	1.385(6)
C(2)-C(3)	1.387(7)	C(21)-H(21)	0.9500
C(2)-H(2)	0.9500	C(22)-C(23)	1.384(6)
C(3)-C(4)	1.391(6)	C(22)-H(22)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(23)-C(24)	1.384(6)
C(4)-C(5)	1.391(7)	C(23)-H(23)	0.9500
C(4)-C(7)	1.509(6)	C(24)-C(25)	1.392(6)
C(5)-C(6)	1.387(6)	C(24)-H(24)	0.9500
C(5)-H(5)	0.9500	C(25)-H(25)	0.9500
C(6)-H(6)	0.9500	C(26)-C(30)	1.519(6)
C(7)-H(7A)	0.9800	C(26)-C(27)	1.525(6)
C(7)-H(7B)	0.9800	C(26)-H(26)	1.0000
C(7)-H(7C)	0.9800	C(27)-C(28)	1.503(6)
C(8)-C(12)	1.339(5)	C(27)-H(27A)	0.9900
C(8)-C(9)	1.519(5)	C(27)-H(27B)	0.9900
C(9)-C(20)	1.533(5)	C(29)-H(29A)	0.9800
C(9)-C(10)	1.547(5)	C(29)-H(29B)	0.9800
C(9)-H(9)	1.0000	C(29)-H(29C)	0.9800
C(10)-C(11)	1.516(5)	C(30)-C(31)	1.386(6)
C(10)-C(26)	1.571(5)	C(30)-C(35)	1.404(6)
C(10)-H(10)	1.0000	C(31)-C(32)	1.385(7)

Tabla 23. Distancias de enlace (Å) (continuación)

C(12) C(13)	1.506(5)	C(31) H(31)	0.9500
C(13) H(13A)	0.9900	C(32) C(33)	1.379(8)
C(13) H(13B)	0.9900	C(32) H(32)	0.9500
C(14) C(15)	1.502(6)	C(33) C(34)	1.373(8)
C(14) C(19)	1.516(6)	C(33) H(33)	0.9500
C(15) C(16)	1.561(7)	C(34) C(35)	1.392(7)
C(15) H(15A)	0.9900	C(34) H(34)	0.9500
C(15) H(15B)	0.9900	C(35) H(35)	0.9500

Tabla 24. Ángulos de enlace (°).

O(1)-S(1)-C(8)	108.25(18)	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.0
O(1)-S(1)-C(1)	106.6(2)	C(18)-C(17)-C(16)	111.9(4)
C(8)-S(1)-C(1)	96.98(18)	C(18)-C(17)-H(17A)	109.2
C(11)-N(1)-C(12)	122.6(3)	C(16)-C(17)-H(17A)	109.2
C(11)-N(1)-C(14)	125.9(3)	C(18)-C(17)-H(17B)	109.2
C(12)-N(1)-C(14)	111.5(3)	C(16)-C(17)-H(17B)	109.2
C(28)-O(3)-C(29)	115.1(4)	H(17A)-C(17)-H(17B)	107.9
C(13)-O(4)-C(14)	110.2(3)	C(17)-C(18)-C(19)	109.2(4)
C(2)-C(1)-C(6)	121.1(4)	C(17)-C(18)-H(18A)	109.8
C(2)-C(1)-S(1)	120.2(3)	C(19)-C(18)-H(18A)	109.8
C(6)-C(1)-S(1)	118.7(4)	C(17)-C(18)-H(18B)	109.8
C(1)-C(2)-C(3)	119.1(4)	C(19)-C(18)-H(18B)	109.8
C(1)-C(2)-H(2)	120.4	H(18A)-C(18)-H(18B)	108.3
C(3)-C(2)-H(2)	120.4	C(14)-C(19)-C(18)	112.1(4)
C(2)-C(3)-C(4)	121.6(5)	C(14)-C(19)-H(19A)	109.2
C(2)-C(3)-H(3)	119.2	C(18)-C(19)-H(19A)	109.2
C(4)-C(3)-H(3)	119.2	C(14)-C(19)-H(19B)	109.2
C(5)-C(4)-C(3)	117.4(4)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.2
C(5)-C(4)-C(7)	121.0(4)	H(19A)-C(19)-H(19B)	107.9
C(3)-C(4)-C(7)	121.6(5)	C(21)-C(20)-C(25)	118.5(4)
C(6)-C(5)-C(4)	122.0(4)	C(21)-C(20)-C(9)	122.7(3)
C(6)-C(5)-H(5)	119.0	C(25)-C(20)-C(9)	118.8(4)
C(4)-C(5)-H(5)	119.0	C(20)-C(21)-C(22)	121.3(4)
C(1)-C(6)-C(5)	118.6(5)	C(20)-C(21)-H(21)	119.3
C(1)-C(6)-H(6)	120.7	C(22)-C(21)-H(21)	119.3
C(5)-C(6)-H(6)	120.7	C(23)-C(22)-C(21)	120.0(4)
C(4)-C(7)-H(7A)	109.5	C(23)-C(22)-H(22)	120.0
C(4)-C(7)-H(7B)	109.5	C(21)-C(22)-H(22)	120.0
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5	C(24)-C(23)-C(22)	119.6(4)
C(4)-C(7)-H(7C)	109.5	C(24)-C(23)-H(23)	120.2
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5	C(22)-C(23)-H(23)	120.2

Tabla 24. Ángulos de enlace (°) (continuación).

H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	C(23)-C(24)-C(25)	120.1(4)
C(12)-C(8)-C(9)	120.2(4)	C(23)-C(24)-H(24)	120.0
C(12)-C(8)-S(1)	116.5(3)	C(25)-C(24)-H(24)	119.9
C(9)-C(8)-S(1)	123.1(3)	C(24)-C(25)-C(20)	120.5(4)
C(8)-C(9)-C(20)	113.7(3)	C(24)-C(25)-H(25)	119.8
C(8)-C(9)-C(10)	109.4(3)	C(20)-C(25)-H(25)	119.8
C(20)-C(9)-C(10)	109.7(3)	C(30)-C(26)-C(27)	111.6(3)
C(8)-C(9)-H(9)	107.9	C(30)-C(26)-C(10)	109.8(3)
C(20)-C(9)-H(9)	107.9	C(27)-C(26)-C(10)	111.0(3)
C(10)-C(9)-H(9)	107.9	C(30)-C(26)-H(26)	108.1
C(11)-C(10)-C(9)	110.6(3)	C(27)-C(26)-H(26)	108.1
C(11)-C(10)-C(26)	109.4(3)	C(10)-C(26)-H(26)	108.1
C(9)-C(10)-C(26)	112.4(3)	C(28)-C(27)-C(26)	112.3(3)
C(11)-C(10)-H(10)	108.1	C(28)-C(27)-H(27A)	109.1
C(9)-C(10)-H(10)	108.1	C(26)-C(27)-H(27A)	109.1
C(26)-C(10)-H(10)	108.1	C(28)-C(27)-H(27B)	109.1
O(5)-C(11)-N(1)	121.8(4)	C(26)-C(27)-H(27B)	109.1
O(5)-C(11)-C(10)	124.3(3)	H(27A)-C(27)-H(27B)	107.9
N(1)-C(11)-C(10)	113.7(3)	O(2)-C(28)-O(3)	123.7(4)
C(8)-C(12)-N(1)	122.3(3)	O(2)-C(28)-C(27)	124.5(4)
C(8)-C(12)-C(13)	132.1(4)	O(3)-C(28)-C(27)	111.7(3)
N(1)-C(12)-C(13)	105.6(3)	O(3)-C(29)-H(29A)	109.5
O(4)-C(13)-C(12)	104.5(3)	O(3)-C(29)-H(29B)	109.5
O(4)-C(13)-H(13A)	110.8	H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13A)	110.8	O(3)-C(29)-H(29C)	109.5
O(4)-C(13)-H(13B)	110.8	H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	110.8	H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.9	C(31)-C(30)-C(35)	118.5(4)
O(4)-C(14)-N(1)	101.2(3)	C(31)-C(30)-C(26)	120.7(4)
O(4)-C(14)-C(15)	112.1(3)	C(35)-C(30)-C(26)	120.7(4)
N(1)-C(14)-C(15)	111.1(3)	C(32)-C(31)-C(30)	120.5(4)
O(4)-C(14)-C(19)	108.1(3)	C(32)-C(31)-H(31)	119.8
N(1)-C(14)-C(19)	110.5(3)	C(30)-C(31)-H(31)	119.8
C(15)-C(14)-C(19)	113.2(4)	C(33)-C(32)-C(31)	120.8(5)
C(14)-C(15)-C(16)	111.5(4)	C(33)-C(32)-H(32)	119.6
C(14)-C(15)-H(15A)	109.3	C(31)-C(32)-H(32)	119.6
C(16)-C(15)-H(15A)	109.3	C(34)-C(33)-C(32)	119.7(5)
C(14)-C(15)-H(15B)	109.3	C(34)-C(33)-H(33)	120.2
C(16)-C(15)-H(15B)	109.3	C(32)-C(33)-H(33)	120.2
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.0	C(33)-C(34)-C(35)	120.4(5)
C(17)-C(16)-C(15)	110.9(4)	C(33)-C(34)-H(34)	119.8
C(17)-C(16)-H(16A)	109.5	C(35)-C(34)-H(34)	119.8

Tabla 24. *Ángulos de enlace (°) (continuación)*

C(15)-C(16)-H(16A)	109.5	C(34)-C(35)-C(30)	120.2(5)
C(17)-C(16)-H(16B)	109.5	C(34)-C(35)-H(35)	119.9
C(15)-C(16)-H(16B)	109.5	C(30)-C(35)-H(35)	119.9

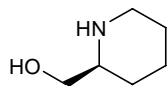
Tabla 25. *Ángulos de torsión (°).*

O(1)S(1)-C(1)-C(2)	-172.0(3)	C(12)-N(1)-C(14)-O(4)	-17.8(4)
C(8)-S(1)-C(1)-C(2)	76.6(4)	C(11)-N(1)-C(14)-C(15)	-77.0(5)
O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	10.8(4)	C(12)-N(1)-C(14)-C(15)	101.4(4)
C(8)-S(1)-C(1)-C(6)	-100.6(4)	C(11)-N(1)-C(14)-C(19)	49.6(5)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	3.9(7)	C(12)-N(1)-C(14)-C(19)	-132.1(3)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-173.3(3)	O(4)-C(14)-C(15)-C(16)	-73.0(5)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.3(7)	N(1)-C(14)-C(15)-C(16)	174.6(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.4(7)	C(19)-C(14)-C(15)-C(16)	49.6(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	174.5(4)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-50.0(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	3.6(6)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	56.2(5)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-174.2(4)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-59.5(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-3.6(6)	O(4)-C(14)-C(19)-C(18)	70.7(5)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	173.6(3)	N(1)-C(14)-C(19)-C(18)	-179.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.2(6)	C(15)-C(14)-C(19)-C(18)	-54.0(5)
O(1)-S(1)-C(8)-C(12)	108.2(3)	C(17)-C(18)-C(19)-C(14)	57.9(5)
C(1)-S(1)-C(8)-C(12)	-141.7(3)	C(8)-C(9)-C(20)-C(21)	-37.7(5)
O(1)-S(1)-C(8)-C(9)	-68.1(4)	C(10)-C(9)-C(20)-C(21)	85.1(4)
C(1)-S(1)-C(8)-C(9)	42.0(4)	C(8)-C(9)-C(20)-C(25)	144.0(4)
C(12)-C(8)-C(9)-C(20)	95.6(4)	C(10)-C(9)-C(20)-C(25)	-93.2(4)
S(1)-C(8)-C(9)-C(20)	-88.3(4)	C(25)-C(20)-C(21)-C(22)	-1.3(6)
C(12)-C(8)-C(9)-C(10)	-27.5(5)	C(9)-C(20)-C(21)-C(22)	-179.6(4)
S(1)-C(8)-C(9)-C(10)	148.7(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-0.1(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	49.7(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	1.7(7)
C(20)-C(9)-C(10)-C(11)	-75.7(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-2.0(6)
C(8)-C(9)-C(10)-C(26)	-72.9(4)	C(23)-C(24)-C(25)-C(20)	0.6(6)
C(20)-C(9)-C(10)-C(26)	161.7(3)	C(21)-C(20)-C(25)-C(24)	1.0(6)
C(12)-N(1)-C(11)-O(5)	-162.7(4)	C(9)-C(20)-C(25)-C(24)	179.4(4)
C(14)-N(1)-C(11)-O(5)	15.4(6)	C(11)-C(10)-C(26)-C(30)	173.1(3)
C(12)-N(1)-C(11)-C(10)	21.5(5)	C(9)-C(10)-C(26)-C(30)	-63.6(4)
C(14)-N(1)-C(11)-C(10)	-160.4(3)	C(11)-C(10)-C(26)-C(27)	49.1(4)
C(9)-C(10)-C(11)-O(5)	136.3(4)	C(9)-C(10)-C(26)-C(27)	172.4(3)
C(26)-C(10)-C(11)-O(5)	-99.4(4)	C(30)-C(26)-C(27)-C(28)	68.8(4)
C(9)-C(10)-C(11)-N(1)	-48.1(4)	C(10)-C(26)-C(27)-C(28)	-168.4(3)
C(26)-C(10)-C(11)-N(1)	76.3(4)	C(29)-O(3)-C(28)-O(2)	5.9(6)
C(9)-C(8)-C(12)-N(1)	0.2(6)	C(29)-O(3)-C(28)-C(27)	-170.7(4)
S(1)-C(8)-C(12)-N(1)	-176.2(3)	C(26)-C(27)-C(28)-O(2)	42.2(6)

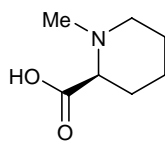
Tabla 25. *Ángulos de torsión (°) (continuación).*

C(9)-C(8)-C(12)-C(13)	-176.9(4)	C(26)-C(27)-C(28)-O(3)	-141.2(3)
S(1)-C(8)-C(12)-C(13)	6.7(6)	C(27)-C(26)-C(30)-C(31)	-133.9(4)
C(11)-N(1)-C(12)-C(8)	3.9(6)	C(10)-C(26)-C(30)-C(31)	102.6(4)
C(14)-N(1)-C(12)-C(8)	-174.5(4)	C(27)-C(26)-C(30)-C(35)	48.1(5)
C(11)-N(1)-C(12)-C(13)	-178.4(3)	C(10)-C(26)-C(30)-C(35)	-75.5(5)
C(14)-N(1)-C(12)-C(13)	3.2(4)	C(35)-C(30)-C(31)-C(32)	0.0(7)
C(14)-O(4)-C(13)-C(12)	-25.4(4)	C(26)-C(30)-C(31)-C(32)	-178.1(4)
C(8)-C(12)-C(13)-O(4)	-169.7(4)	C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-0.9(8)
N(1)-C(12)-C(13)-O(4)	12.9(4)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	1.0(8)
C(13)-O(4)-C(14)-N(1)	26.4(4)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-0.1(8)
C(13)-O(4)-C(14)-C(15)	-92.0(4)	C(33)-C(34)-C(35)-C(30)	-0.8(7)
C(13)-O(4)-C(14)-C(19)	142.5(4)	C(31)-C(30)-C(35)-C(34)	0.9(6)
C(11)-N(1)-C(14)-O(4)	163.9(3)	C(26)-C(30)-C(35)-C(34)	179.0(4)

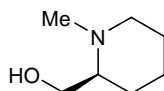
ANEXO C. Compuestos obtenidos y descritos en esta Memoria
(ordenados por tipos estructurales)



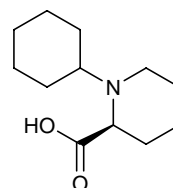
(+)-9



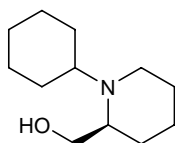
(-)-13c



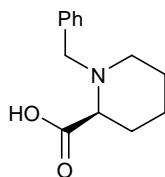
(+)-9c



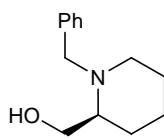
(-)-13a



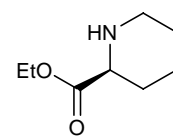
(-)-9a



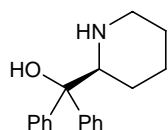
(-)-13b



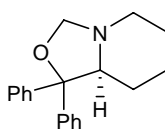
(-)-9b



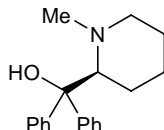
(-)-10a



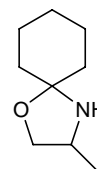
(-)-10b



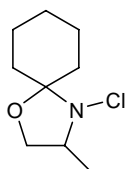
10c



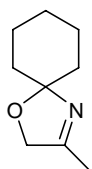
(-)-10



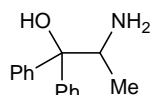
44a



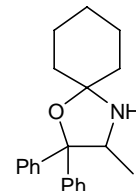
45a



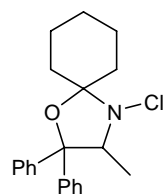
2a



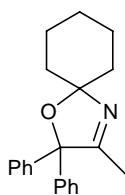
43b



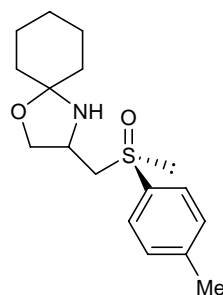
44b



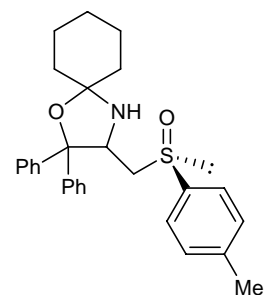
45b



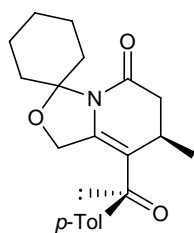
2b



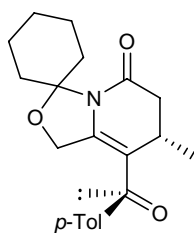
(+)-1a



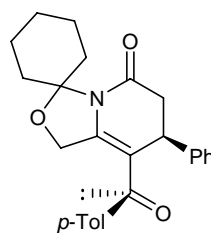
(+)-1b



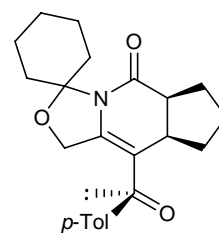
(-)-3a-a



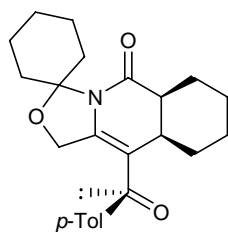
(+)-3a-γ



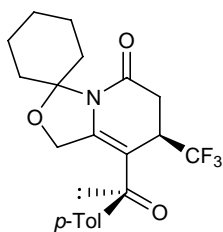
(+)-3b



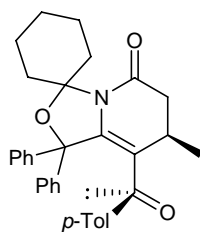
(-)-3c



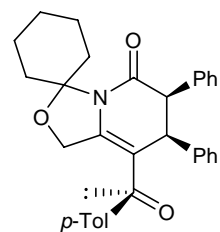
(-)-3d



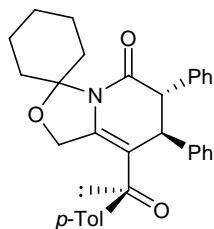
(+)-3e



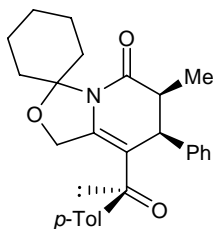
(-)-3f



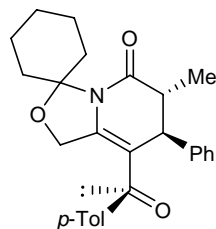
(+)-3g-a



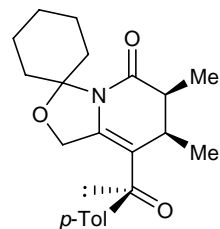
(+)-3g-β



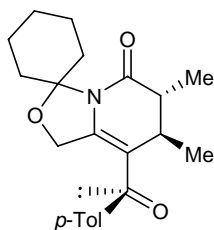
(+)-3h-a



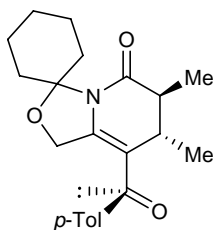
3h-β



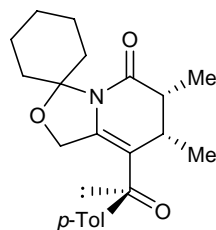
3i-a



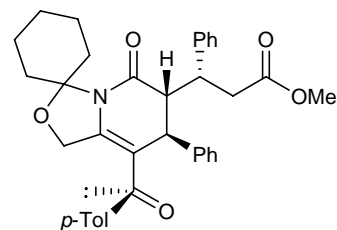
3i-β



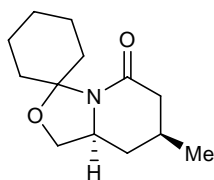
3i-γ



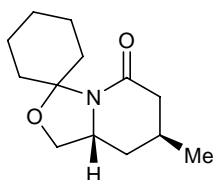
3i-δ



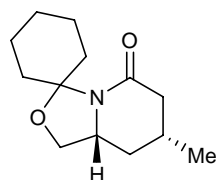
(+)-3j-β



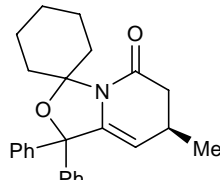
(+)-14a



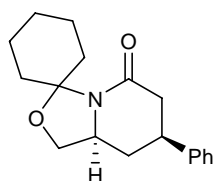
(+)-15



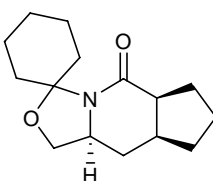
(-)-16



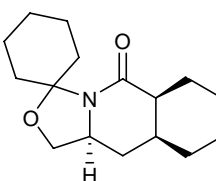
(+)-17



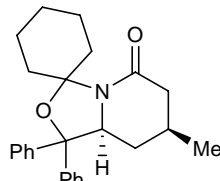
(+)-14b



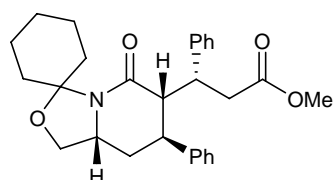
(+)-14c



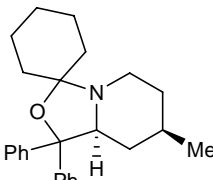
(+)-14d



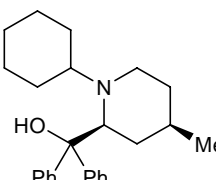
14f



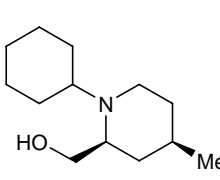
(+)-14j



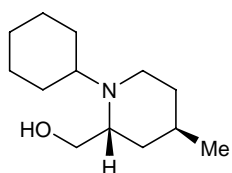
18



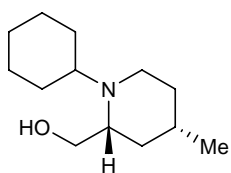
(-)-8



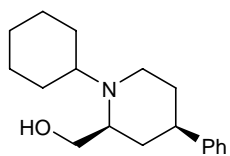
(-)-5a



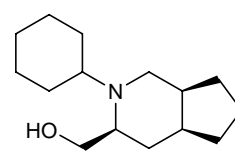
(+)-6



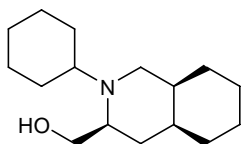
(+)-7



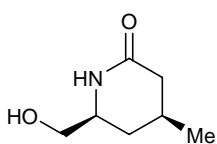
(-)-5b



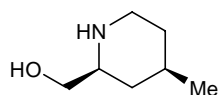
(-)-5c



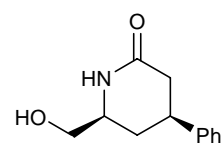
(-)-5d



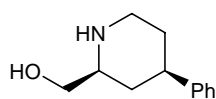
(-)-19a



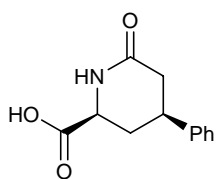
(+)-20a



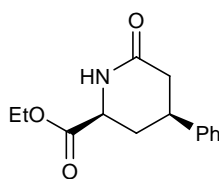
(+)-19b



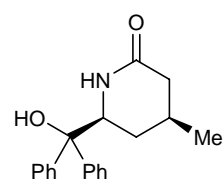
(+)-20b



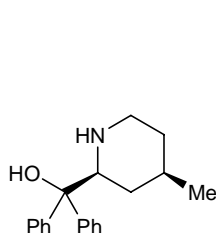
(+)-21



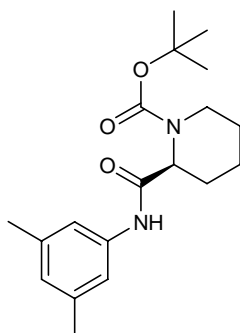
(-)-22



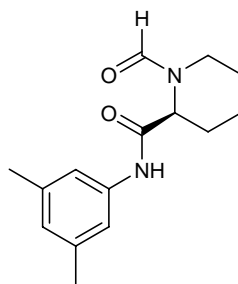
(-)-19f



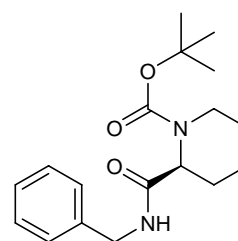
(-)-20f



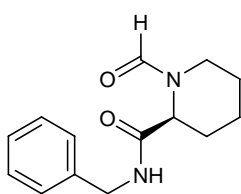
(-)-12a



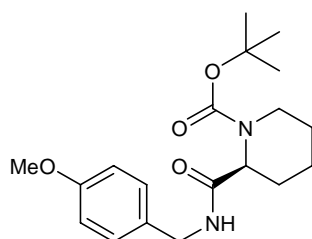
(-)-11a



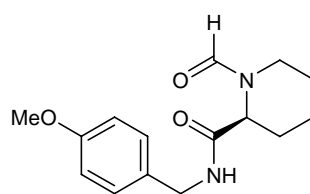
(-)-Boc-11b



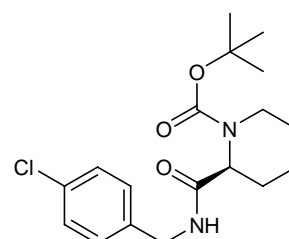
(-)-11b



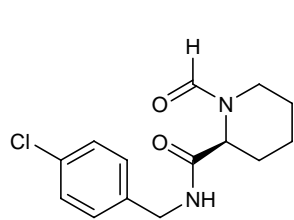
(-)-Boc-11c



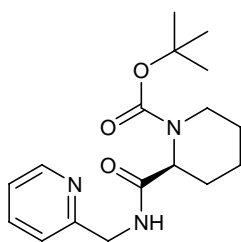
(-)-11c



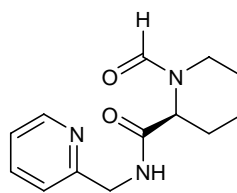
(-)-Boc-11d



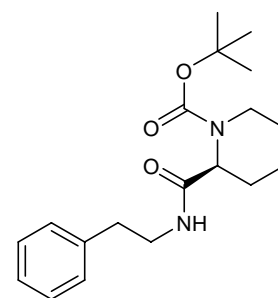
(-)-11d



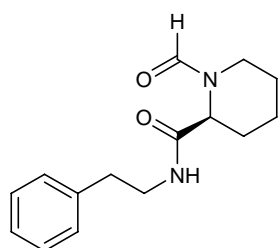
(-)-Boc-11e



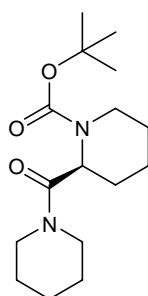
(-)-11e



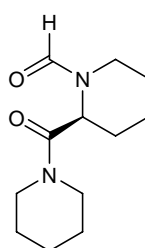
(-)-Boc-11f



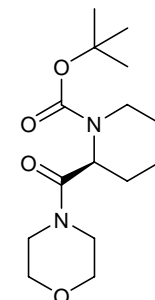
(-)-11f



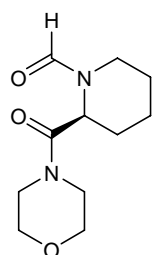
(-)-Boc-11g



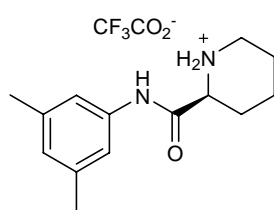
(-)-11g



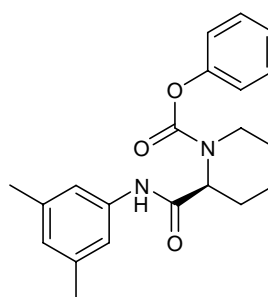
(-)-Boc-11h



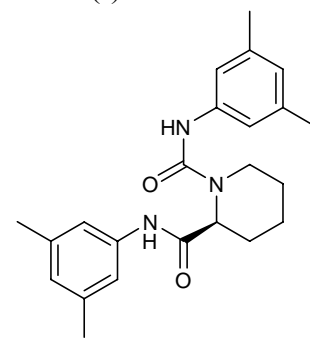
(-)-11h



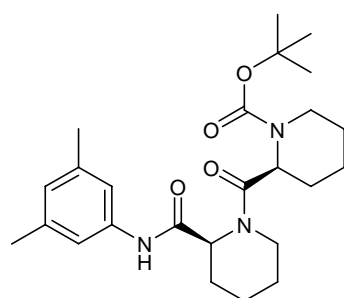
(-)-33



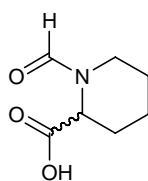
(-)-12b



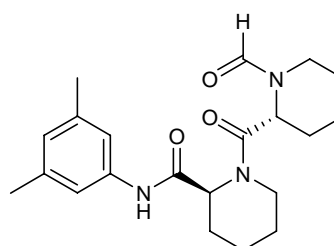
(-)-12c



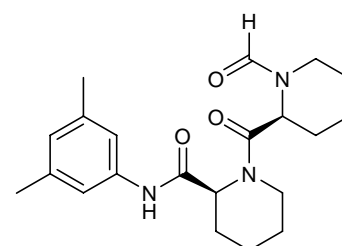
(-)-Boc-12e



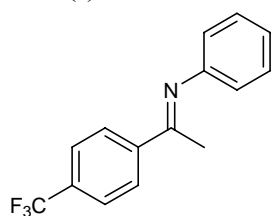
rac-FPC



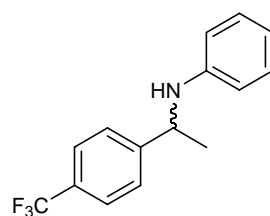
(-)-12d



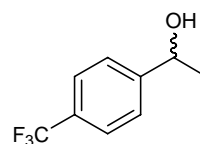
(-)-12e



31



32



42